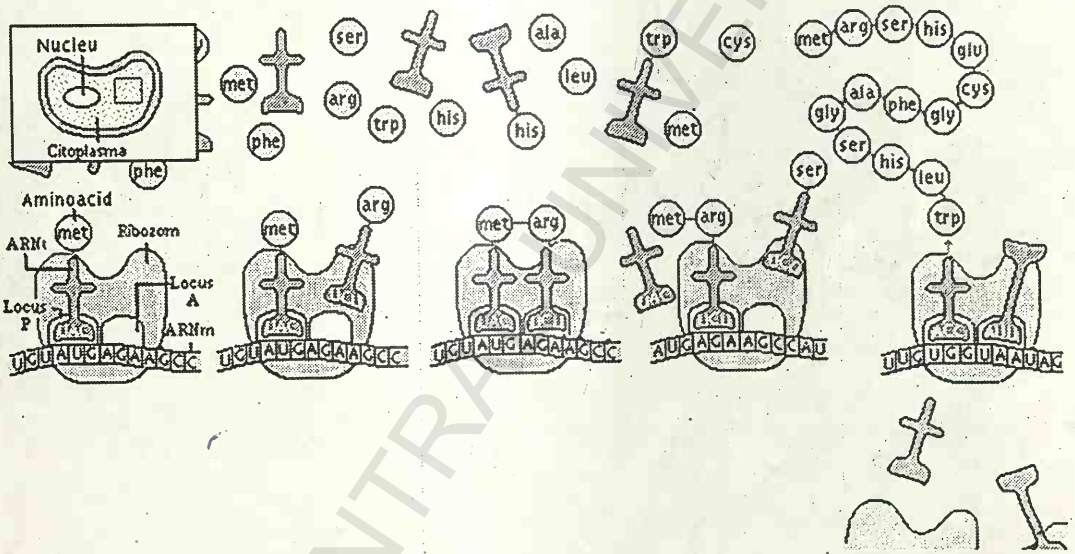
EMILIA SEVERIN

GENETICĂ UMANĂ



Ereditatea caracterelor
Elemente de curs

SCRIPTA

IV
67.498

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Emilia Severin

GENETICĂ UMANĂ

Ereditatea caracterelor

Elemente de curs

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

EMILIA SEVERIN
conferențiar doctor
Universitatea de Medicină și Farmacie
„Carol Davila" - București

GENETICĂ UMANĂ

Ereditatea caracterelor
Elemente de curs

649802
B.C.U. IASI

SCRIPTA
București, 1996

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

19.03.1997
B.C.U. „M. EMINESCU"
— I A Ş I —
ale 789.196

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cuprins

Introducere 10

1 Bazele moleculare ale eredității 14

Generalități 15
Rolul nucleului în ereditate 15
Rolul acizilor nucleici în ereditate 17
Compoziția chimică a acizilor nucleici 20
Structura ADN 23
Alternative structurale ale moleculei de ADN 25
Proprietățile moleculei de ADN 28
Organizarea genomului uman 29
Replicarea ADN 33
Organizarea ADN în cromozomi 35
Rolul cromozomilor în ereditate 43
Cromozomi, gene și ADN 52
Structura moleculară a unei gene umane 54
Expresia genică 55
Bibliografie 59

2 Ereditatea mendeliană sau monogenică 60

Genotip și fenotip 61
Legile mendeliene ale eredității 62
Studiile familiale și analiza segregării 64
Ereditatea autozomală 65
Ereditatea legată de sex 72
Bibliografie 78

3 Excepții și extinderi ale analizei genetice mendeliene .. 80

Alelia multiplă 81
Modificări ale relației dominanță-recesivitate 83
Epistazia 85

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Alele letale ... 87
O singură genă cu efecte fenotipice multiple – pleiotropia ... 88
Un fenotip unic condiționat de factori diverși ... 91
Fenocopia ... 91
Heterogenitatea genetică ... 91
Poate fi ereditar un anumit caracter? ... 92
Bibliografie ... 93

4 Ereditatea multifactorială ... 94

Ereditatea multifactorială ... 95
Modelul eredității mutifactoriale cu prag ... 96
Caracteristicile bolilor umane multifactoriale ... 97
Heritabilitatea ... 101
Bibliografie ... 102

5 Ereditatea netradițională ... 104

Mozaicul liniei germinale ... 105
Disomia uniparentală ... 107
Imprimarea genomică ... 107
Ereditatea mitocondrială ... 109
Bibliografie ... 112

6 Ereditatea unor caractere umane normale ... 114

Variante morfologice normale ... 115
Culoarea ochilor ... 115
Culoarea părului ... 115
Forma părului ... 115
Culoarea pielii ... 115
Lobul liber/atașat al urechii ... 116
Caracterul de folosire a mâinii ... 116
Dermatoglifele ... 116
Mărimea dintelui ... 117
Variante fiziologice normale ... 118
Caracterul de gustător PTC ... 118
Cerumenul urechii ... 118
Bibliografie ... 118

7 Ereditatea unor anomalii dentare ... 120

Anomalii de erupție și cădere a dinților ... 121

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Anomalii de număr și distribuție a dinților 122
Anomalii de dimensiune și formă a dinților 129
Anomalii de structură a dinților 130
Carii, periodontopatii, malocluzii 131
Bibliografie 132

8 Ereditatea reacțiilor farmacogenetice 134

Variații genetice determinate exclusiv de efectul drogului 138
Acatalazia 138
Alcoolismul 139
Hipertermia malignă 140
Inactivarea izoniazidei 140
Metabolismul debrisoquinei 141
Metabolismul fenilbutazonei 142
Rezistența la anticoagulante 142
Sensibilitatea la succinilcolină 142
Tulburări ereditare cu răspun anormal la medicamente 143
Deficiența glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei 143
Hemoglobinopatii 144
Porfiria variegata 144
HLA și reacțiile adverse 145
Farmacogenetică și ecogenetică 145
Bibliografie 146

9 Tratamentul tulburărilor ereditare 148

Bibligrafie 153

Întrebări recapitulative 154

Anexe 162

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

PREFAȚĂ

Este cert că genetica rămâne marea speranță a medicinei secolului următor și nu numai a medicinei, firește. Sub presiunea faptelor am acceptat greu concluzia că întreaga noastră viață, inclusiv întreaga noastră patologie, reclamă participarea eredității. A unei eredități descifrată la nivel molecular. Acolo am descoperit un univers fascinant, cu numeroase fațete, niciodată anticipate. Cine bănuia existența splicingului alternativ, de pildă? Sau cine credea că există mutații dinamice? Dar suntem gata să acceptăm orice descoperire, chiar și pe acelea care par imposibile. Toți ne oprim descumpăniți în fața marilor provocări ale geneticii, de la mutageneza indusă la animalele transgenice sau la clonări. Și, bineînțeles, toți ne gândim la terapia genică, singura terapie rațională. În asemenea circumstanțe este greu să scrii o sinteză care să cuprindă datele genetice clasice și ultimele ei performanțe, gândindu-te tot timpul la nevoile medicului de mâine. Am vrea ca el să nu fie un simplu practician, ci un teoretician care privește dincolo de bolnav, spre familie, și care caută explicația bolii la nivel genetic.

Dr. Emilia Severin a reușit să scrie genetica pe care studenții, și nu numai ei, o așteaptă de mult. O sinteză remarcabilă prin bogăția și actualitatea informațiilor și, mai ales, prin accesabilitate. Nu a omis nimic important din ceea ce înseamnă o introducere în genetica medicală. Nu a omis nici informațiile necesare medicului stomatolog... a vorbit despre anomaliile dentare izolate și sindromice... a vorbit despre caracterele normale. Este un curs model de care studenții au o acută nevoie.

Acad. dr. Constantin Maximilian

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Introducere

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Genetica umană poate fi privită sub două aspecte : știință fundamentală și știință aplicată. Ca știință fundamentală este o ramură a geneticii, care studiază legile codificării, transmiterii și exprimării informației genetice necesare pentru dezvoltarea și funcționarea unui organism. Fiind vorba de propria noastră specie, rezultatele cercetărilor geneticii umane sunt importante nu numai din punct de vedere teoretic dar și practic, putând fi folosite în scopul prosperării individului uman, având implicații în activitatea culturală, politică și socială. Astfel, genetica umană poate fi considerată o știință aplicată.

Modul de transmitere al caracterelor umane normale sau patologice a fost și este o preocupare atât a părinților din antichitate cât și a celor contemporani. Descoperirea legilor eredității și a cauzelor variabilității umane au făcut ca genetica umană să fie nu numai o știință fundamentală cu aplicații în medicină ci și o știință de interes politic și social (în special după emiterea unor teorii genetice privind ereditatea coeficientului de inteligență-IQ, talentului și comportamentului).

Progresul geneticii umane a fost rapid mai ales după descoperirile biologiei moleculare și citogeneticii care au permis dezvoltarea unor tehnici și metode diferite, specifice investigației genetice. S-au dezvoltat multe ramuri ale geneticii umane, ramuri care uneori se suprapun dar nu se exclud:

Genetica biochimică care se ocupă cu studiul biochimic al acizilor nucleici, proteinelor și enzimelor la indivizii normali sau/și mutanți.

Citogenetica umană care studiază cromozomii umani la indivizii sănătoși și/sau bolnavi.

Imunogenetica studiază genetica grupelor sanguine și antigenii tisulari cum ar fi antigenii HLA.

Genetica clinică care se ocupă cu diagnosticul intrauterin, screeningul pre- și post- natal, prognoza, prevenirea și tratamentul unor boli genetice. Prin sfatul genetic se oferă șansa oamenilor cu un handicap genetic să trăiască și să se reproducă normal pe cât este posibil.

Genetica populației studiază comportamentul genelor la nivel populațional și analizează forțele evoluționiste în cadrul populației, cum ar fi: mutația, migrația, deriva genetică și selecția.

Farmacogenetica studiază factorii genetici responsabili de răspunsul individual la acțiunea unui medicament.

Genetica reproducerii studiază în detaliu formarea gameților și a embrionului în primele stadii, prin utilizarea unor tehnici genetice.

Genetica comportamentului studiază factorii ereditari care stau la baza comportamentului omului sănătos sau bolnav.

De la ipoteze la . . . . . .certitudini

Evenimente importante din istoria geneticii ce au marcat apariția, dezvoltarea și progresul geneticii umane:

1750 P.L.Moreau de Maupertuis, naturalist francez, descrie polidactilia și depigmentația părului și a pielii (albinism) în mai multe familii arătând că aceste caractere ereditare se transmit în moduri diferite la descendenți.

1803 Otto descrie hemofilia în trei familii nonconsangvine din Anglia.

1814 Joseph Adams, medic britanic, publică „A Treatise on the Supposed Hereditary Properties of Diseases", carte ce prezintă primele încercări ale unui „sfat genetic".

1820 C.F.Nasse, profesor de medicină german, prezintă un arbore genealogic complet și tipic pentru hemofilie recunoscând că în familiile descrise femeile moștenesc „tendința" de la tații lor și o transmit copiilor lor.

1856 Meniere, neurolog francez, sugerează că la om surdomutitatea este mai frecventă la copii rezultați din căsătorii consangvine.

1865 F.Galton, om de știință englez, fundamentează biometria și publică lucrarea intitulată „Hereditary Talent and Character".Începând cu Galton în genetica umană apar cercetări cu puternice influențe eugenice pentru ameliorarea calităților înnăscute ale raselor umane.

BCU "SIMION CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1866 Gregor Mendel, om de știință austriac, publică lucrarea intitulată „Versuche uber Pflanzenhybriden" (experimente de hibridare a plantelor), marcând începuturile geneticii ca știință a eredității .

1876 Horner, oftalmolog elvețian, descrie ereditatea recesivă legată de cromozomul X în cazul cecității pentru culoare.

1900 Legile lui Mendel sunt redescoperite de H.de Vries în Olanda, C.Correns în Germania și E.von Tschermak-Seysenegg în Austria.

1900 K.Landsteiner descoperă grupele sanguine în sistemul ABO.

1902 T.Boveri și W.S.Sutton demonstrează prezența cromozomilor omologi la speciile diploide.

1905 W.Bateson introduce noțiunea de genetică pentru știința eredității.

1908 S.H.Hardy și W.Weinberg formulează „Legea Hardy-Weinberg", lege ce se referă la frecvența genelor și respectiv a genotipurilor într-o populație panmictică.

1909 W.Johannsen, biolog danez, introduce noțiunea de genă înlocuind-o pe cea de factor ereditar.

1909 A.Garrod, medic britanic, descrie pentru prima dată câteva erori înnăscute de metabolism (alcaptonuria, albinismul, cistinuria) și aplică legile mendeliene în investigarea unui caracter uman. Cercetările sale sunt publicate în „Inborn Errors of Metabolism".

1910 T.H.Morgan, distins cu Premiul Nobel în 1933, descoperă ereditatea sex-linkată la Drosophila melanogaster.

1911 T.H.Morgan postulează bazele cromozomiale ale linkajului.

1927 H.J.Muller, distins cu Premiul Nobel în 1946, folosește o tehnică ingenioasă pentru a demonstra că radiațiile X au efect mutagen.

1928 F.Griffith, microbiolog englez, descoperă transformarea la Diplococcus pneumoniae.

1931 Creighton și B.McClintock făcând studii la porumb și Stern la Drosophila, demonstrează că recombinarea genetică este corelată cu schimbul markerilor pe cromozomi.

1931 Fox descoperă polimorfismul stării de gustător PTC.

1941 Se descoperă incompatibilitatea materno-fetală în cazul sistemului Rh.

1941 Beadle și Tatum, distinși cu Premiul Nobel în 1958, demonstrează la Neurospora ipoteza „o genă-o enzimă".

1944 Avery, MacLeod și McCarty demonstrează principiul transformării genetice utilizând ADN.

1946 Lederberg și Tatum descoperă conjugarea la bacterii.

1950 Barbara McClintock, distinsă cu Premiul Nobel 1983, descoperă la porumb transpozonii sau elementele transpozabile.

1952 Hershey și Chase demonstrează că materialul genetic al bacteriofagului T2 este reprezentat de ADN.

1953 Watson și Crick, distinși cu Premiul Nobel în anul 1962, descoperă structura dublului helix al ADN folosind rezultatele experimentale ale lui Wilkins și Chargaff.

1955 Benzer publică studiul său despre structura fină a genei la fagul T4.

1956 Tjio și Levan stabilesc numărul diploid normal de cromozomi al speciei umane, 2n=46 și nu 48, așa cum s-a crezut până atunci.

1957 Fraenkel-Conrat și Singer demonstrează că informația genetică a virusului mozaicul tutunului este stocată în ARN.

1958 Meselson și Stahl demonstrează că replicarea ADN este semiconservativă.

1959 Lejeune în Franța, C.E. Ford și P.A.Jacobs în Marea Britanie demonstrează că la pacienții cu sindrom Down precum și la cei cu anomalii de dezvoltare a sexului se pot identifica aberații cromozomiale.

1959 C.E.Ford și P.A.Jacobs demonstrează rolul cromozomului Y în determinismul sexului la bărbat.

1959 Ochoa, distins cu Premiul Nobel 1959, descoperă prima ARN- polimerază.

1961 Jacob și Monod, distinși cu Premiul Nobel în 1965, propun modelul operonului pentru reglarea expresiei genice.

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1961 Mary Lyon propune un mecanism de inactivare a unuia din cei doi cromozomi X din nucleii interfazici ai celulelor somatice de la sexul feminin – „ipoteza Lyon".

1964 Yanofsky și Brenner, împreună cu colaboratorii, descoperă colinearitatea prin care secvența nucleotidelor unei gene determină ordinea aminoacizilor din produsul polipeptidic.

1964 Temin, distins cu Premiul Nobel în 1975, descoperă provirusul ADN din ribovirusurile tumorale.

1965 Holley, distins cu Premiul Nobel în 1968, determină secvența de nucleotide a unui tARN care transferă alanina la ribozomii drojdiei de bere.

1966 Nirenberg și Khorana descifrează codul genetic fiind distinși cu Premiul Nobel în 1968.

1970 Nathans și Smith izolează prima endonuclează de restricție fiind distinși cu Premiul Nobel în 1975.

1970 Baltimore, distins cu Premiul Nobel în 1975, identifică reverstranscriptaza retrovirusurilor oncogene.

1972 Berg, distins cu Premiul Nobel în 1980, descoperă primul ADN recombinant produs in vitro.

1976 Bishop și Varmus, distinși cu Premiul Nobel în anul 1989, demonstrează relația protooncogenă-oncogenă.

1976 Hozumi și Tonigawa demonstrează rearanjamentele somatice ale genelor codificatoare de anticorpi.

1977 Breathnach, Mandel și Chambon demonstrează structura discontinuă a genei eucariotelor dovedită de alternanța exon-intron.

1978 Descoperirea fenomenului „RNA splicing" observat la formarea ARNm matur, prin care se elimină intronii din transcriptul primar iar exonii transcriși sunt legați cap la cap.

1979 Oncogenele celulare (c-onc) sunt descoperite prin transfecție.

1981 Obținerea de șoareci transgenici prin introducerea unui nou ADN în celulele liniei germinative.

1982 Publicarea secvenței complete de nucleotide a fagului lambda de către echipa lui F. Sanger.

1983 Cech și Altman, distinși cu Premiul Nobel în 1989, descoperă activitatea catalitică a ARN.

1987 Winnacker face corecția prenatală a unei mutații la șoarece.

1988 Watson acceptă să coordoneze „Human Genom Project", proiect ce și-a propus să izoleze și caracterizeze fiecare genă din cele 50.000-100.000 de gene ale genomului nuclear uman.

1989 Collins și Tsui clonează gena fibrozei chistice.

1990 Se înființează oficial „Human Genom Project", începe cartografierea celor 50.000-100.000 de gene umane și obținerea primelor secvențe complete din cele $3x10^9$ perechi de nucleotide a genomului nuclear uman.

1992 A fost completată harta fizică a cromozomilor umani 21 și Y.

1995 S-a descoperit cea de-a doua genă pentru cancerul de sân, numită $BRCA_2$

Lista cronologică prezentată este în mod inevitabil incompletă. Mai ales unele contribuții importante ale ultimelor două decenii nu au fost introduse, unele din rațiuni de spațiu iar altele care nu au trecut încă proba timpului.Noi informații se acumulează în prezent la un nivel fără precedent, următorii ani promițând descoperiri deosebite în special în domeniul mecanismelor moleculare implicate în diferențierea celulară la eucariote, în bolile comune umane și defectele congenitale, în controlul sistemului imun, în apariția unor caractere umane complexe ca învățarea și memoria sau chiar în procesul îmbătrânirii.

BCU IASI / JURAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul **1**

Bazele moleculare ale eredității

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1.1.Generalități

Dovezi arheologice de aproximativ 6000 de ani vechime, de exemplu, pedigriul mai multor generații de cai în care era urmărit modul de transmitere al coamei a fost găsit gravat pe o tablă de piatră în Chaldeea (regiune istorică situată în sudul Mesopotamiei) sau menționarea hemofiliei în Talmud acum 1500 de ani în urmă, sugerează că oamenii au înțeles că anumite caractere fizice se pot transmite de la o generație la alta. Prin selectarea unor organisme deosebite din speciile sălbatice și încrucișarea lor, oamenii au fost capabili să-și producă soiuri de plante și rase de animale ameliorate pentru a-și satisface nevoile. Cu toate acestea, explicarea și înțelegerea corectă a eredității au rămas speculative până la începutul acestui secol.

Ereditatea este definită drept proprietatea organismelor vii de a transmite informația genetică în succesiunea generațiilor, de la ascendenți la descendenți. În practică, conceptul de ereditate are un sens mai restrâns, referindu-se la modul de transmitere al unei gene sau la modul în care se manifestă o genă oarecare.

Scopul acestui capitol este acela de a răspunde la o serie de întrebări ca:

– Unde este stocată informația genetică ?

– Ce component nuclear are rol în ereditate ?

– Ce legătură există între genă și caracterele normale sau patologice ?

– Ce rol îndeplinesc cromozomii în ereditate ?

1.2.Rolul nucleului în ereditate

Astăzi, este cunoscut că nucleul, organitul caracteristic celulelor eucariote, îndeplinește o funcție dublă:

(a) de stocare a informației genetice

(b) de centru de control al activității celulare (Fig.nr.1)

Importanța nucleului în stocarea informației genetice și a rolului său în determinarea caracteristicilor fenotipice ale unui organism a fost demonstrată experimental pentru prima dată de biologul german J.Hammerling. Experiențele organizate în acest scop au fost realizate pe două specii ale unei alge marine, monocelulare, numite Acetabularia mediterranea și Acetabularia crenulata. Cele două specii se deosebesc prin forma pălăriei. Dacă pe porțiunea bazală a pedunculului, care conține nucleul, la A.crenulata se grefează o porțiune de peduncul, fără nucleu și pălărie, de la A.mediterranea, în timp se regenerează pălăria de la A.crenulata, deci de la specia căreia aparținea nucleul. Rezultatele acestor experimente au arătat influența nucleului asupra dezvoltării caracterelor algei (Fig.nr.2). Totuși, aceste experimente au avut o valoare limitată, la vremea respectivă, în elucidarea rolului nucleului în ereditate pentru că era vorba de un organism unicelular cu o organizare simplă.

Ulterior, acest gen de experimente se reiau, utilizându-se organisme pluricelulare cu o organizare mai complexă. R.Briggs și T.J.King au elaborat o metodă prin care transferau nucleii celulelor embrionare de la Rana pipiens în ovule enucleate. Ei au constat că prin transferul nucleilor din celule aflate în faza de blastulă târzie, celule care arătau semne de diferențiere, în ovule enucleate, are loc o dezvoltare normală a broaștelor. Deci, nucleii conțin toată informația genetică necesară dezvoltării unor indivizi maturi normali.

Totuși, la individul uman s-a observat că unele celule sunt în mod normal anucleate: hematii, trombocite, fibrele din centrul cristalinului. Așadar, unde ar putea fi stocată informația genetică? Studiul acestor celule a arătat că ele au o activitate metabolică foarte redusă și sunt incapabile să sintetizeze proteine, ceea ce demonstrează o dată în plus, că nucleul conține informația genetică decodificată în procesul de sinteză proteică.

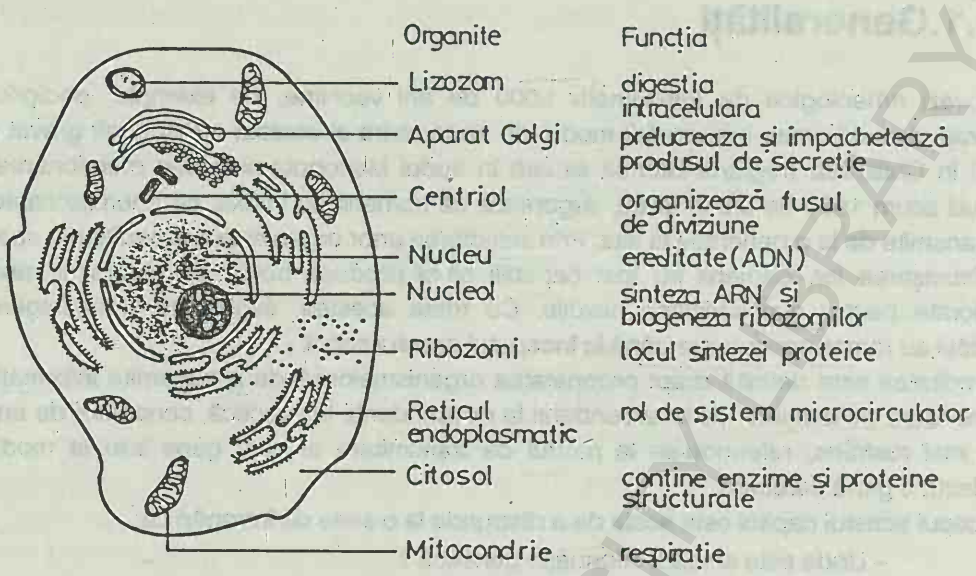


Fig.nr.1 Diagrama unei celule eucariote

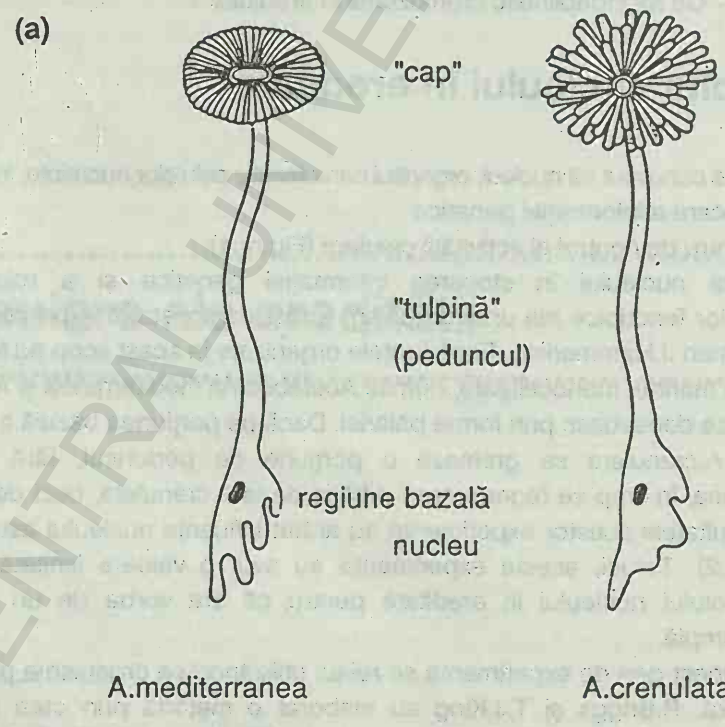
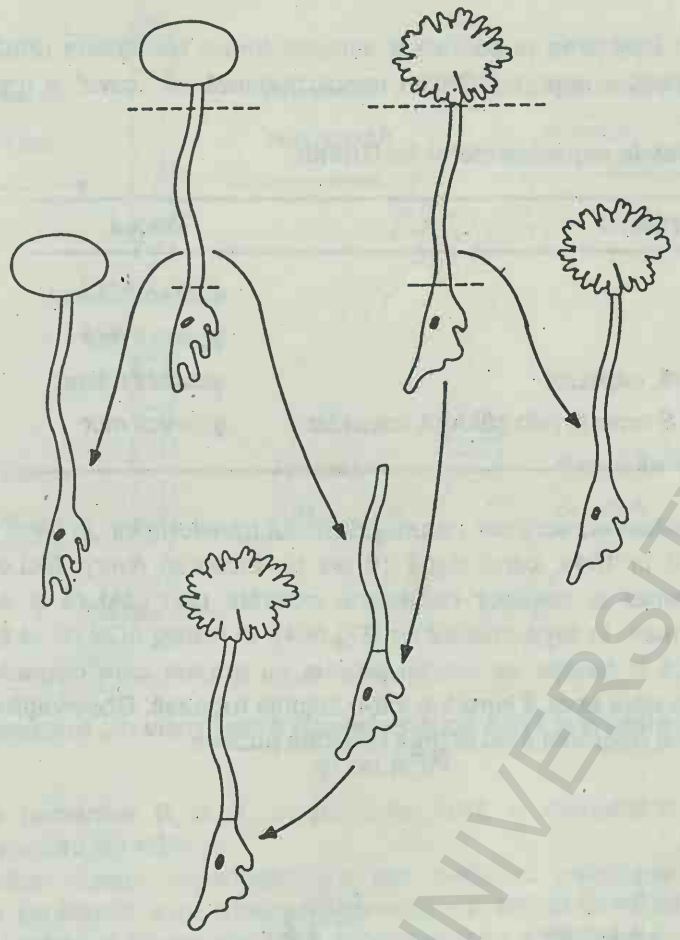


Fig. nr. 2 Alga marină Acetabularia utilizată de Hammerling pentru a demonstra rolul nucleului în determinismul caracterelor fenotipice. (a) cele două specii de Acetabularia. (b) experimentele lui Hammerling.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(b)



1.3.Rolul acizilor nucleici în ereditate

Încă de la începutul acestui secol, biologul american W.S.Sutton și citologul german T.Boveri, au emis ipoteza că cromozomii sunt structurile celulare care conțin informația genetică ereditară. Totuși, a fost necesară o perioadă relativ lungă de timp pentru a clarifica natura materialului genetic pentru că analiza chimică a cromozomilor a adus în discuție 2 componente: acizii nucleici și proteinele (varietatea structurală a proteinelor întărea ideea că ar fi singurele molecule capabile să joace rolul de material genetic).

În scopul elucidării naturii materialului ereditar, au urmat o serie de experimente care au demonstrat că în celulele somatice cantitatea de ADN este dublă față de celulele gametice, că factorii ereditari mendelieni (genele) au structură macromoleculară și capacitate de replicare sau că genele controlează diverse etape ale unor căi metabolice din organism.

Începuturile au fost făcute de bacteriologul englez F.Griffith, care în 1928 reușește să facă o observație senzațională, al cărui înțeles și explicație vor fi date peste aproape două decenii.

Griffith era interesat să descopere un vaccin împotriva pneumoniei bacteriene care la vremea respectivă era o boală fatală. Două forme de Pneumococus erau cunoscute: una care formează colonii netede, prezintă o capsulă gelatinoasă de natură polizaharidică care o protejează de acțiunea mecanismelor de apărare ale gazdei, fiind astfel virulentă și alta ce formează colonii rugoase, necapsulată și în consecință atacată ușor de sistemul imun al gazdei, considerată nevirulentă. Cele două forme au fost numite după aspectul coloniilor formate:

(a) S – smooth (neted)

(b) R – rough (aspru, rugos)

Griffith spera ca prin injectarea pacienților cu pneumococi necapsulați sau capsulați omorâți prin căldură, să obțină anticorpii care ar fi permis protecția împotriva pneumoniei. Experimentele lui Griffith

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(Fig. nr.3) au constat în injectarea la șoareci a ambelor forme bacteriene urmărind apoi efectele produse. Pe baza rezultatelor obținute, Griffith concluzionează că „ceva" a transformat bacteriile nevirulente în virulente.

Tabelul nr.1 – Rezultatele experimentelor lui Griffith

Tipul de pneumococ injectat	Efectul
– R viu, necapsulat	șoarecii trăiesc
– S viu, capsulat	șoarecii mor
– S omorât prin căldură, capsulat	șoarecii trăiesc
– R viu, necapsulat + S omorât prin căldură, capsulat	șoarecii mor

Concluzia lui Griffith a fost corectă dar natura pricipiului transformării „in vivo" sau „in vitro" nu a putut fi identificată decât în 1944, când după 10 ani de încercări Avery, McLeod și McCarty au purificat constituenții chimici ai celulelor bacteriene omorâte prin căldură și au testat „in vitro" abilitatea lor de transformare. În experimentul lor (Fig.nr.4), ei extrag ADN de la bacteria S omorâtă prin căldură și îl tratează în funcție de scopul propus cu enzime care degradează proteinele și respectiv ADN și ARN, pe care apoi, îl introduc într-o colonie rugoasă. Observațiile arată că numai în cazul în care ADN nu a fost degradat s-au obținut rezultate pozitive.

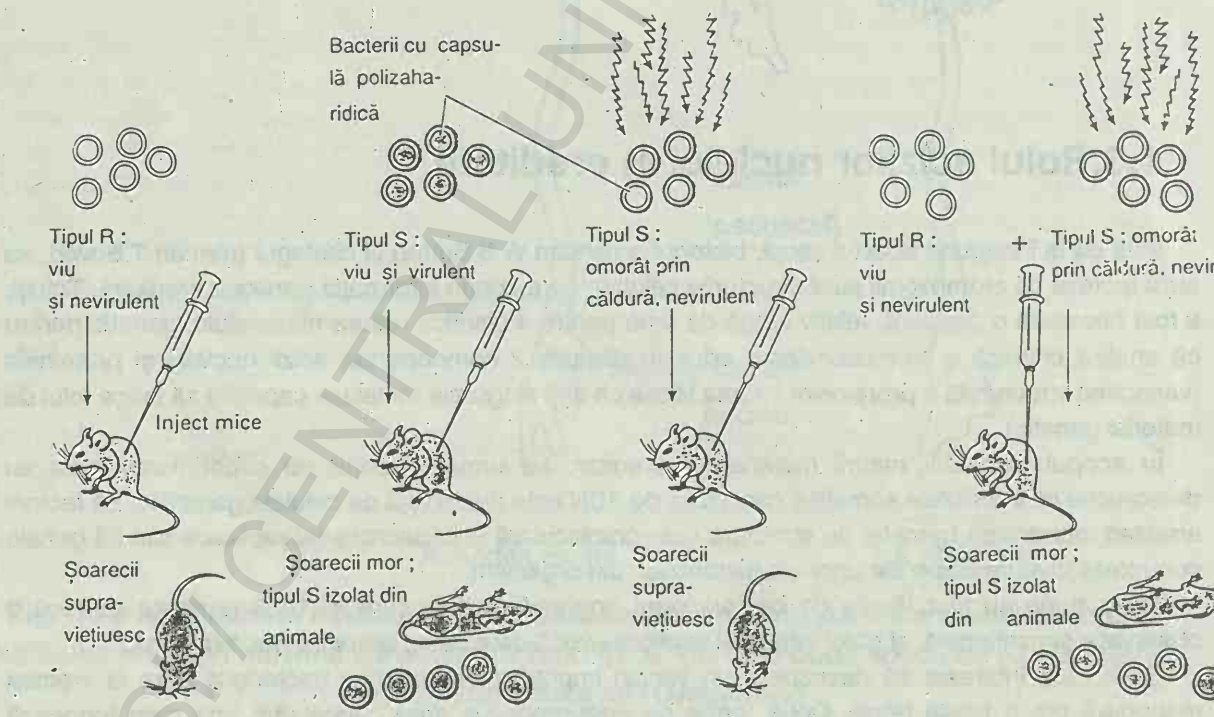


Fig.nr.3 Experiențele de transformare ale lui Griffith

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

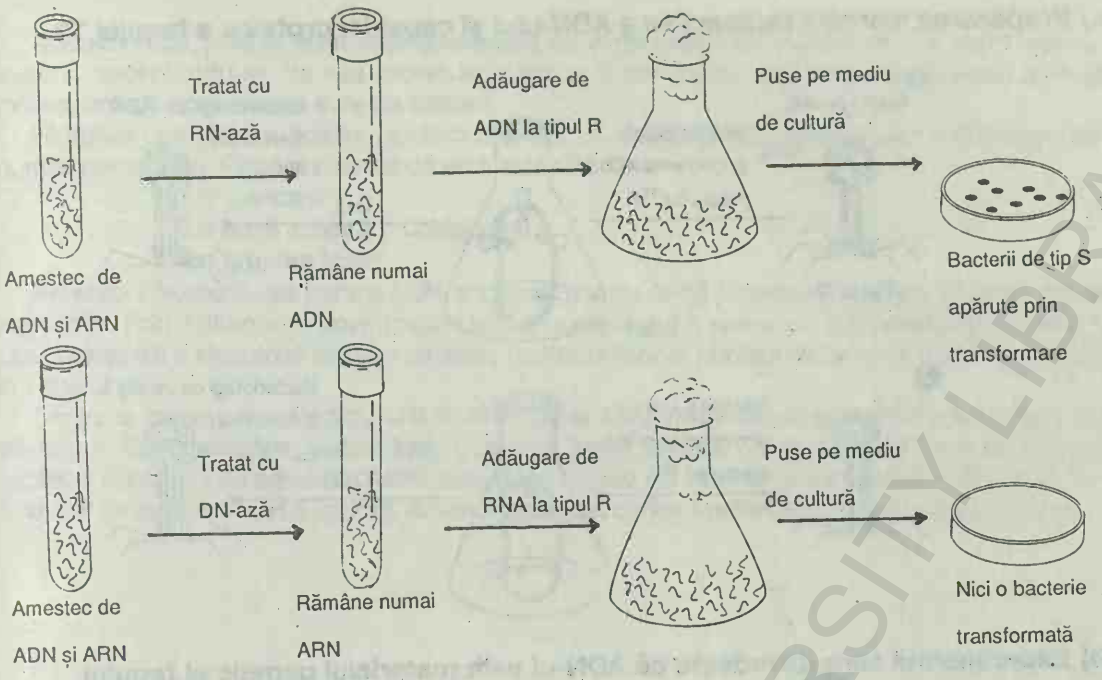


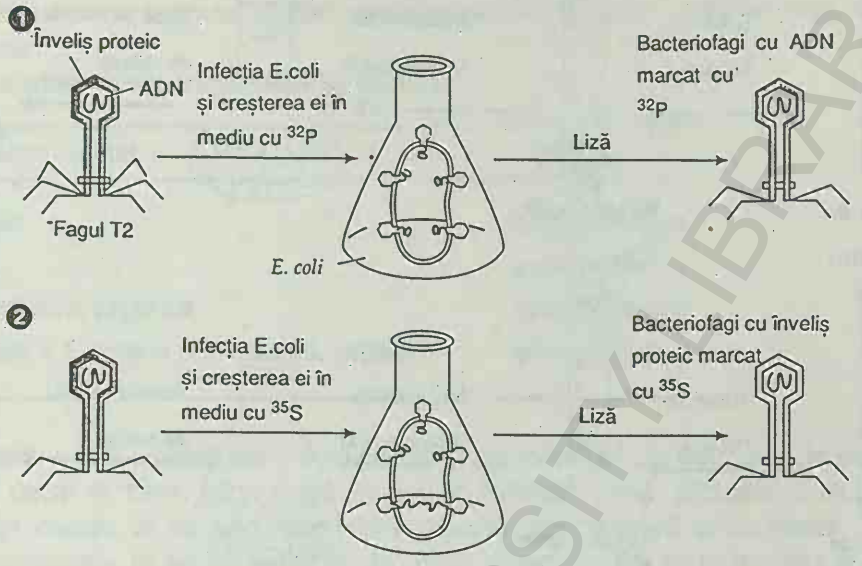
Fig.nr.4 Experimentul „in vitro" care dovedeşte că ADN are capacitate de transformare şi nu ARN.

Transformarea bacteriilor R în S, în prezența ADN, a demonstrat că la baza principiului transformării la eucariote stă ADN-ul.

În ciuda acestor dovezi, experimentul a fost privit cu neîncredere de specialiștii vremii, susținându-se că proteinele sunt molecule genetice ce au rol în ereditate și nu acizii nucleici. Experiențele lui Hershey și Chase din 1952 au probat încă o dată rolul ADN-ului în ereditate, fiind argumentul hotărâtor împotriva unor asemenea abordări. Ei au folosit bacteriofagul T2, ideal pentru a cerceta rolul proteinelor sau al acizilor nucleici în ereditate, fiind format dintr-o capsidă proteică și un ADN. Bacteriofagul T2 atacă coloniile de Escherichia coli, obligând celula bacteriană gazdă să producă un număr mare de particule virale într-un timp scurt. Folosind o tehnică ingenioasă, Hershey și Chase au introdus fagii T2 într-o colonie de E.coli crescută pe un mediu ce conținea fie sulf radioactiv ^{35}S, fie fosfor radioactiv ^{32}P. În acest mod au reușit să marcheze capsida virală cu ^{35}S și respectiv ADN-ul viral cu ^{32}P. Această distribuție selectivă a izotopilor a fost posibilă pentru că acizii nucleici nu conțin sulf, iar proteinele nu conțin fosfor. Particulele virale marcate au infectat o colonie bacteriană nemarcată, iar după o perioadă de incubare bacteriile au fost analizate în scopul determinării radioactivității. Rezultatele (Fig.nr.5) au arătat că numai ADN-ul viral pătrunde în celula bacteriană și o poate determina să producă noi particule virale. Deci, ADN-ul este materialul ereditar și are capacitate de transformare. Ulterior, microscopia electronică a confirmat că numai ADN-ul viral este injectat în celula gazdă în timpul infecției virale.

BCU IASI / CAROL I UNIVERSITY LIBRARY

a) Prepararea marcării radioactive a ADN-ului şi capsidei proteice a fagului T2



b) Experimentul care dovedeşte că ADN-ul este materialul genetic al fagului

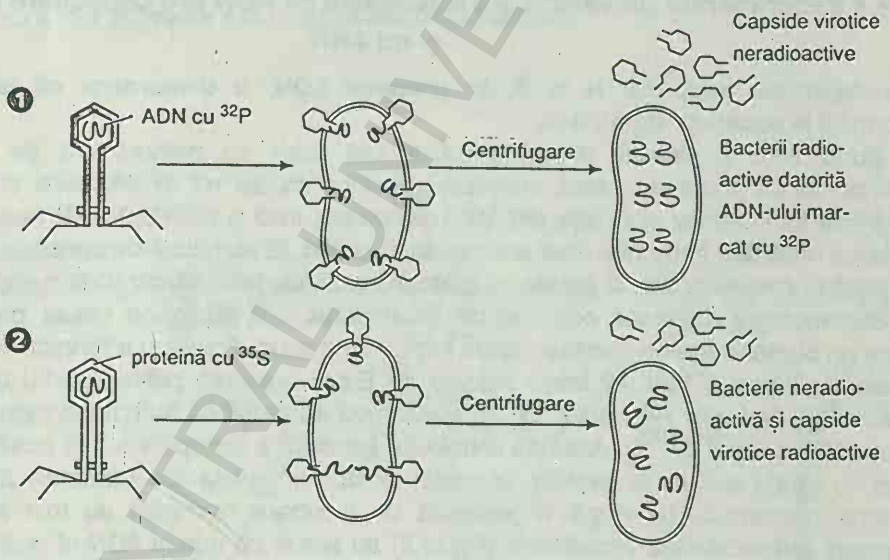


Fig.nr.5 Experienţele lui Hershey şi Chase

Rezultatele acestei serii lungi de experimente au clarificat **principiul transformării genetice**: modificarea structurii genetice ereditare a unui organism cu ajutorul unui ADN diferit, care pătrunde în celulele organismului respectiv. Astfel, caracterele fenotipice transferate sunt specifice, definitive şi ereditare. Acest principiu este valabil la toate procariotele şi eucariotele (inclusiv specia umană) care au ca material genetic ADN-ul.

1.4. Compoziţia chimică a acizilor nucleici

Interesul pentru identificarea structurii acizilor nucleici a crescut foarte mult după dovedirea experimentală a rolului lor în ereditate. Dar, pentru a înţelege cum este stocată informaţia genetică în molecula acizilor nucleici trebuia analizată compoziţia chimică şi structura acestora.

Deşi, sunt cunoscuţi încă de la sfârşitul secolului trecut, structura complexă a acizilor nucleici a fost elucidată relativ recent. Datorită faptului că au fost izolaţi din nucleu şi sunt acizi, au fost numiţi acizi nucleici.

Atât ADN cât și ARN sunt macromolecule cu o greutate moleculară de cel puțin câteva mii de daltoni, deosebindu-se de alte molecule, cum ar fi zaharidele sau aminoacizii care au o greutate moleculară de doar câteva sute de daltoni.

Hidroliza completă a acizilor nucleici a arătat că sunt polimeri, alcătuiți din unități care se repetă numite nucleotide. Fiecare nucleotidă este alcătuită din :

1.o pentoză
2.o bază azotată (nucleobază)
3.o grupare fosfat

Pentoza (dezoxiriboza pentru ADN și riboza pentru ARN) împreună cu baza azotată formează un nucleozid. Prin adăugarea unei grupări fosfat nucleozidului apare un nucleotid sau nucleozid fosfat. Lista completă a denumirii bazelor azotate, nucleozidelor și nucleotidelor ADN și ARN sunt prezentate în Tabelul nr.2.

Pentru a forma polinucleotide atât în ADN cât și ARN, nucleotidele sunt legate între ele prin legături covalente, fosfodiesterice, stabile între gruparea fosfat atașată C5 al pentozei unui nucleotid și C3 al pentozei nucleotidului adiacent. Astfel, cele două capete ale lanțului polinucleotidic nu sunt identice, unul fiind 5'-P iar celălalt 3'-OH (Fig.nr.6). Această asimetrie conferă polaritate catenei polinucleotidice.

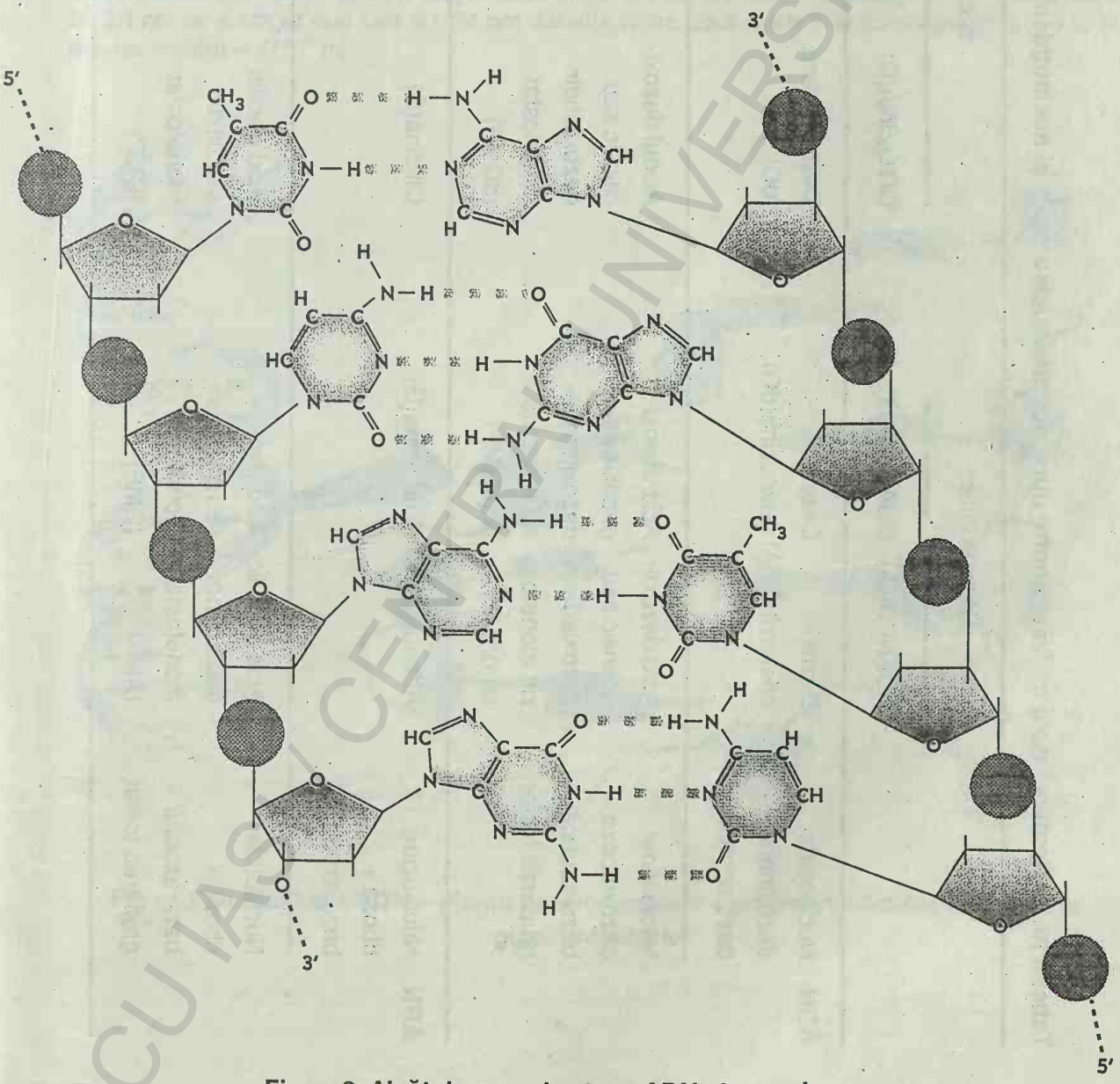


Fig.nr.6 Alcătuirea unei catene ADN şi a dublului helix

BCU IAȘI CENTRALA UNIVERSITARĂ

Tabelul nr.2 - Nomenclatura utilizată pentru nucleobazele,nucleozidele și nucleotidele din compoziția chimică a ADN și ARN.

		Baze Purinice		Baze Pirimidinice		
		ADENINA(A)	GUANINA(G)	CITOZINA(C)	TIMINA(T)	URACIL(U)
ADN	Nucleozide: dezoxiriboză + baza azotată	Dezoxi-adenozina(dA)	Dezoxi-guanozina(dG)	Dezoxicitidina (dC)	Timidina (dT)	
	Nucleotide: dezoxiriboza + baza azotată + gruparea fosfat	Acid dezoxi-adenilic sau dezoxiadeno-zin monofos-fat(dAMP)	Acid dezoxi-guanilic sau dezoxiguano-zin monofos-fat(dGMP)	Acidul dezoxi-citidilic sau dezoxicitidin monofosfat (dCMP)	Acidul timidilic sau timidin mono-fosfat (TMP)	
ARN	Nucleozide: riboza + baza azotată	Adenozina(A)	Guanozina(G)	Citidină(C)		Uridina(U)
	Nucleotide: riboză + bază azotată + gruparea fosfat	Acid adenilic sau adenozin monofosfat (AMP)	Acid guanilic sau guanozin monofosfat (GMP)	Acid citidilic sau citidin monofosfat (CMP)		Acid uridilic sau uridin monofosfat (UMP)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1.5.Structura ADN

În 1953 J.D.Watson și F.H.Crick au publicat „The Double Helix", lucrare în care au propus un model al structurii fizice și chimice al moleculei de ADN. Conform modelului lor, ADN este format din două lanțuri polinucleotidice, fiecare înfășurându-se în jurul celuilalt printr-o rotație spre dreapta, și formând dublul helix (Fig.nr.7). Pentru elaborarea acestui model, Watson și Crick au folosit următoarele trei categorii de date :

1. Observațiile asupra compoziției chimice a moleculei ADN, care arătau că este formată din baze azotate, pentoză și grupare fosforică legate între ele într-o catenă polinucleotidică.

2. Studiile lui E.Chargaff, care arătau că în toate moleculele ADN indiferent de specie, totalul purinelor este egal cu totalul pirimidinelor „A + G = C + T" iar totalul adeninelor este egal cu cel al timinelor și al citozinelor cu al guaninelor „A/T=1 și G/C=1" (numit și principiul echivalenței); raportul „A + T / G + C" sau raportul de asimetrie, este diferit de 1, variază în funcție de specie (Tabelul nr.3) dar este constant în cadrul aceleiași specii; aceste observații au devenit **„regulile lui Chargaff".**

3. Rezultatele experimentelor lui R.Franklin și M.H.Wilkins (cei doi au folosit tehnica difracției cu raze X pentru studiul ADN), care susțineau că molecula are o structură helicală cu o rotație spațială de 3,4 nm de-a lungul axei sale și 0,34 nm distanța dintre două nucleotide învecinate (Fig.nr.8 b) (1 nm, nanometru = $1/10^9$ m).

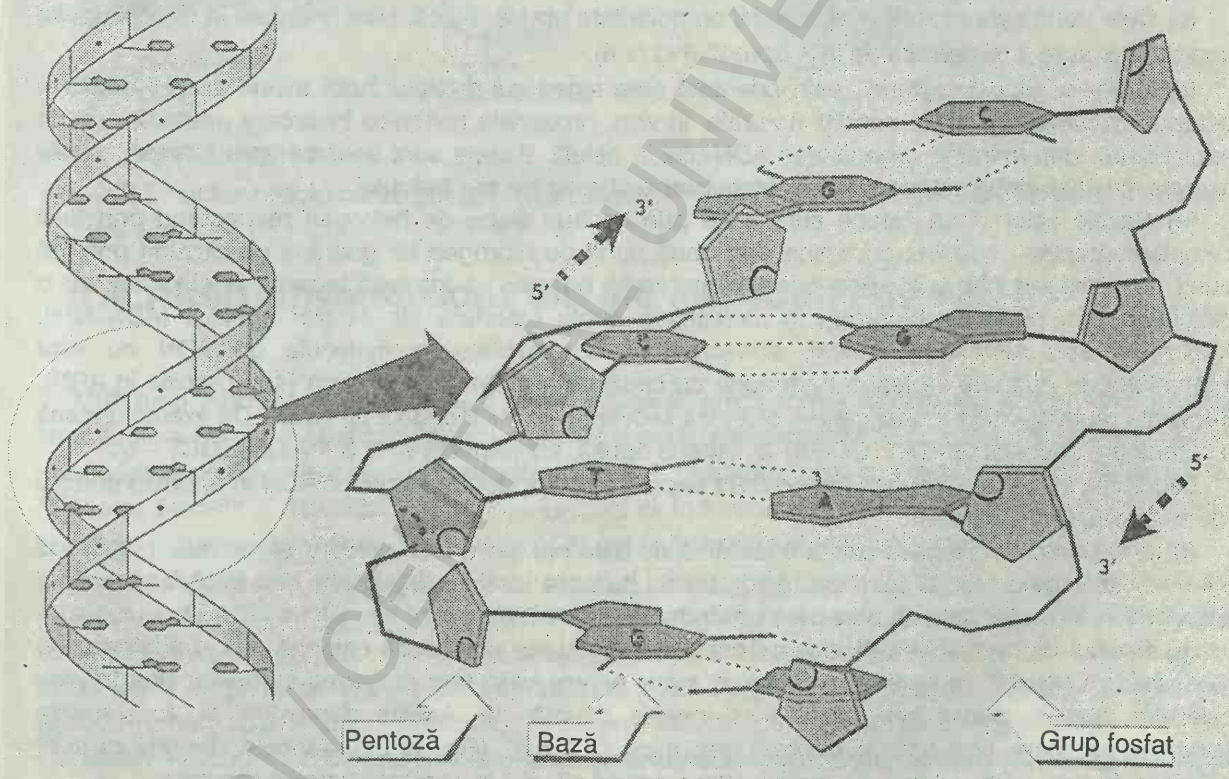


Fig.nr.7 Dublul helix ADN – planul bazelor azotate este perpendicular pe coloana glucido-fosforică

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul nr.3 – Regulile lui Chargaff la diferite specii de eucariote şi procariote

	Moli (%)						
	A	G	C	T	A / T	G /C	A+T / G+C
Eucariote							
om	30,9	19,9	19,8	29,4	1,05	1,00	1,52
capră	29,3	21,4	21,0	28,3	1,03	1,02	1,36
porc	30,0	20,4	20,7	28,9	1,04	0,99	1,43
găină	28,8	20,5	21,5	29,2	1,02	0,95	1,38
broască țestoasă	29,7	22,0	21,3	27,9	1,05	1,03	1,31
somon	29,7	20,8	20,4	29,1	1,02	1,02	1,43
Procariote							
Escherichia coli	24, 6	25, 6	25, 6	23, 4	1, 05	1, 00	0,94
Bacillus subtilis	28, 9	21, 0	21, 4	28, 7	1, 01	0, 92	1,37

Modelul dublului helix al lui Watson și Crick are următoarele caracteristici :

(a) Molecula de ADN este formată din două catene polinucleotidice, fiecare înfășurându-se în jurul celeilalte printr-o rotație spre dreapta, în sensul acelor de ceas.

(b) Diametrul helixului este de 2 nm .

(c) Cele două catene sunt antiparalele, cu polaritate opusă, adică, sunt orientate în direcții opuse una de la 5' spre 3' și cealaltă de la 3' spre 5' (Fig.nr.6).

(d) Coloana glucidofosforică este orientată spre exteriorul dublului helix având sarcini negative datorită grupărilor fosfat; în condiții naturale, in vivo, proteinele histonice încărcate pozitiv au rol de neutralizare, determinând organizarea ADN-ului în celulă. Bazele sunt așezate spre interior; bazele azotate ale celor două catene sunt orientate perpendicular pe axa helixului.

(e) Bazele celor două catene sunt unite prin legături slabe de hidrogen respectând principiul complementarității: adenina cu timina prin două punți de hidrogen iar guanina cu citozina prin trei punți de hidrogen (Fig.nr.6). Prin complementaritea bazelor se înțelege legarea unei purine cu o pirimidină prin punți de hidrogen în moleculele dublu catenare ale acizilor nucleici (ADN-ADN, ADN-ARN, sau ARN-ARN). Astfel, aranjarea bazelor azotate în molecula de ADN nu este întâmplătoare, guanina se leagă totdeauna cu citozina iar adenina cu timina (sau uracilul în ARN). Secvența de nucleotide a unei catene dictează secvența de nucleotide a celeilalte. De exemplu, dacă o catenă are secvența 5'- TATTCCGA –3', catena opusă, antiparalelă va fi: 3' – ATAAGGCT – 5'.

Legăturile slabe de hidrogen fac posibilă separarea celor două catene ale ADN în anumite condiții (de exemplu, prin încălzire).

(f) Între perechile de baze există o distanță de 0,34 nm, iar un tur complet al helixului (360°) are 3,4 nm. Astfel, pe un tur de spiră există 10 perechi de baze, iar fiecare pereche este întoarsă în sensul acelor de ceas cu 36° față de perechea precedentă (Fig.nr.8 b).

(g) Spațiul dintre coloana glucidofosforică a unei catene și cealaltă coloană glucidofosforică nu este uniform ocupat de perechile de baze, motiv pentru care prin răsucirea catenelor una în jurul celeilalte apar în dublul helix depresiuni inegale ca mărime. Aceste depresiuni au fost numite depresiunea mare (2,2 nm) și depresiunea mică (1,2 nm) (Fig. nr.8c). Ambele depresiuni sunt suficient de mari pentru a permite moleculelor proteice să vină în contact cu bazele azotate.

Acest model a fost unanim acceptat și a fost numit forma B – ADN.

BCU IAȘI UNIVERSITY LIBRARY

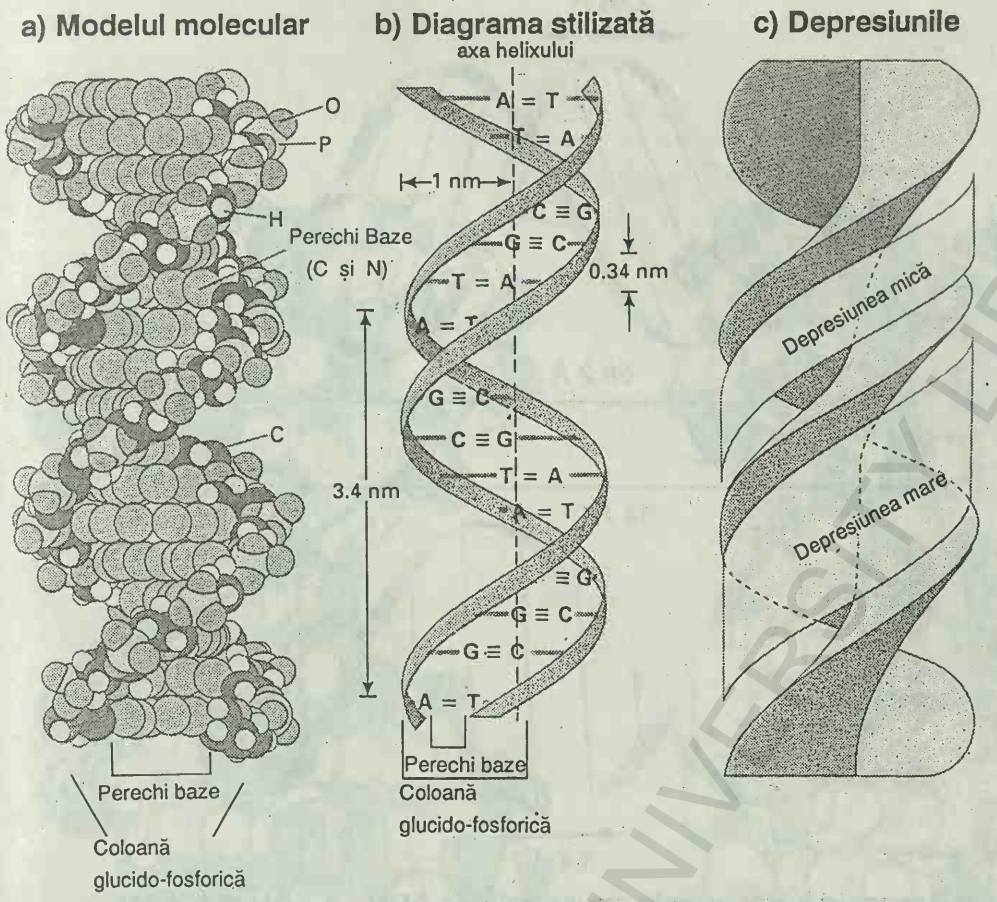


Fig.nr.8 Structura moleculară a ADN (O=oxigen, P=fosfor, H=hidrogen, C=carbon, N=azot)

1.6.Alternative structurale ale moleculei de ADN

Mult timp modelul Watson-Crick a fost considerat unica formă structurală a ADN-ului. Analiza structurală a fibrei de ADN prin tehnici speciale a evidențiat existența unor forme structurale diferite, dependente de anumite condiții (concentrație ionică, hidratare, pH), și a demonstrat că molecula de ADN este flexibilă și dinamică în acord cu funcțiile ei. În funcție de modul de răsucire al dublului helix spre dreapta sau spre stânga, formele de ADN pot fi dextrogire și respectiv, levogire.

Forma B-ADN este caracteristică celulelor vii și corespunde formei „fiziologice" a moleculei. Dacă moleculele de ADN sunt puse în condiții fizico-chimice diferite de cele fiziologice (umiditate redusă, concentrație salină redusă), apare tipul de conformație dextrogir, **A-ADN** (Fig.nr.9), cu depresiunea mare foarte îngustă și adâncă iar depresiunea mică largă și puțin adâncă. Duplexurile hibride ADN-ARN, care apar în timpul sintezei de ARN, probabil, adoptă această formă structurală.

Relativ recent, în 1979, A.Rich identifică și descrie singura formă structurală levogiră numită **Z-ADN**, ce prezintă o singură depresiune ce corespunde depresiunii minore a formei B-ADN. Denumirea a fost dată în acord cu forma în zig-zag a coloanei glucidofosforice (Fig.nr.10). A fost descoperit in vitro în condiții oarecum deosebite (o concentrație salină ridicată). Nu se cunoaște clar dacă Z-ADN există in vivo. Se consideră că Z-ADN are proprietăți antigenice pentru că prin inoculare la animalele de experiență are capacitatea de a induce formarea de anticorpi „anti-Z-ADN". Anticorpii legați chimic de markeri fluorescenți, pot fi utilizați ca sonde chimice în identificarea localizării intracelulare a Z-ADN, pentru că se leagă în mod specific de acesta. Se crede că segmente scurte de Z-ADN sunt intercalate în mod normal în forma B-ADN ce intră în alcătuirea cromozomilor eucarioți.

BCU "LUCIAN BLAGA" UNIVERSITY LIBRARY

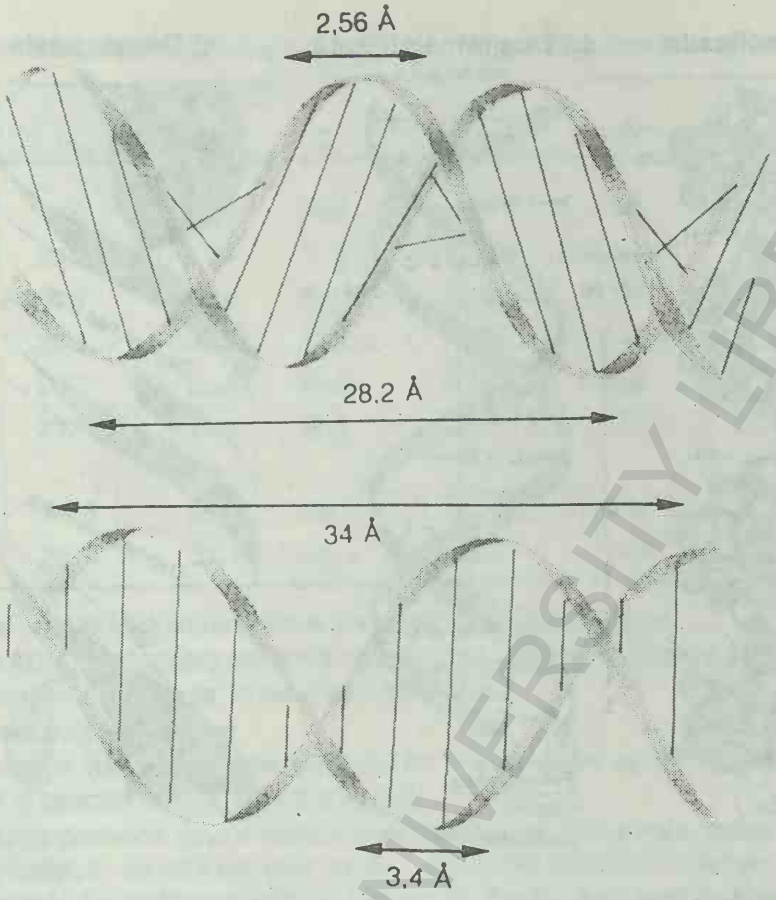


Fig. nr.9 Deosebiri între formele structurale de ADN : A-ADN şi B-ADN

Tabelul nr.4 – Caracteristicile unor forme structurale de ADN

Forma structurală de ADN	Nr.p.b./tur complet	Rotația unei p.b.	Distanța între baze	Diametrul helical
A-ADN	11	$+34,7^0$	0,26 nm	2,3 nm
B-ADN	10	$+36^0$	0,34 nm	2,0 nm
C-ADN	9,33	$+38,6^0$	0, 33 nm	1,9 nm
Z-ADN	12	$-30,0^0$	0,57 nm	1,8 nm

p.b. = perechi de baze
+ sau – = duplex dextrogir sau levogir

În concluzie, structura moleculei de ADN corespunde rolului său biologic, prin care ADN-ul :

(a) înregistrează și conservă toată informația genetică necesară sintezei proteinelor, care definesc fenotipul speciei; ordonarea bazelor azotate în catena de ADN este neregulată, aperiodică, astfel că, ea asigură înscrierea unei cantități imense de informație genetică și explică diversitatea secvențială și variațiile calitative între specii diferite sau chiar între indivizii aceleiași specii; de exemplu, dacă am considera o catenă formată doar dintr-o 1000 de nucleotide, calculând numărul de permutări posibile după formula 4^n (unde 4 reprezintă numărul de baze azotate diferite, iar n numărul de nucleotide ce formează catena), atunci ar apare variații secvențiale de ordinul 4^{1000}.

(b) se replică cu fidelitate, astfel că, structurile unice pot să fie duplicate în celulele fiice, iar informația genetică este moștenită corect de celulele fiice (vezi replicarea ADN).

(c) permite convertirea informației genetice într-o secvență ordonată de aminoacizi (vezi expresia genică).

BCU "LUCIAN BLAGA" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

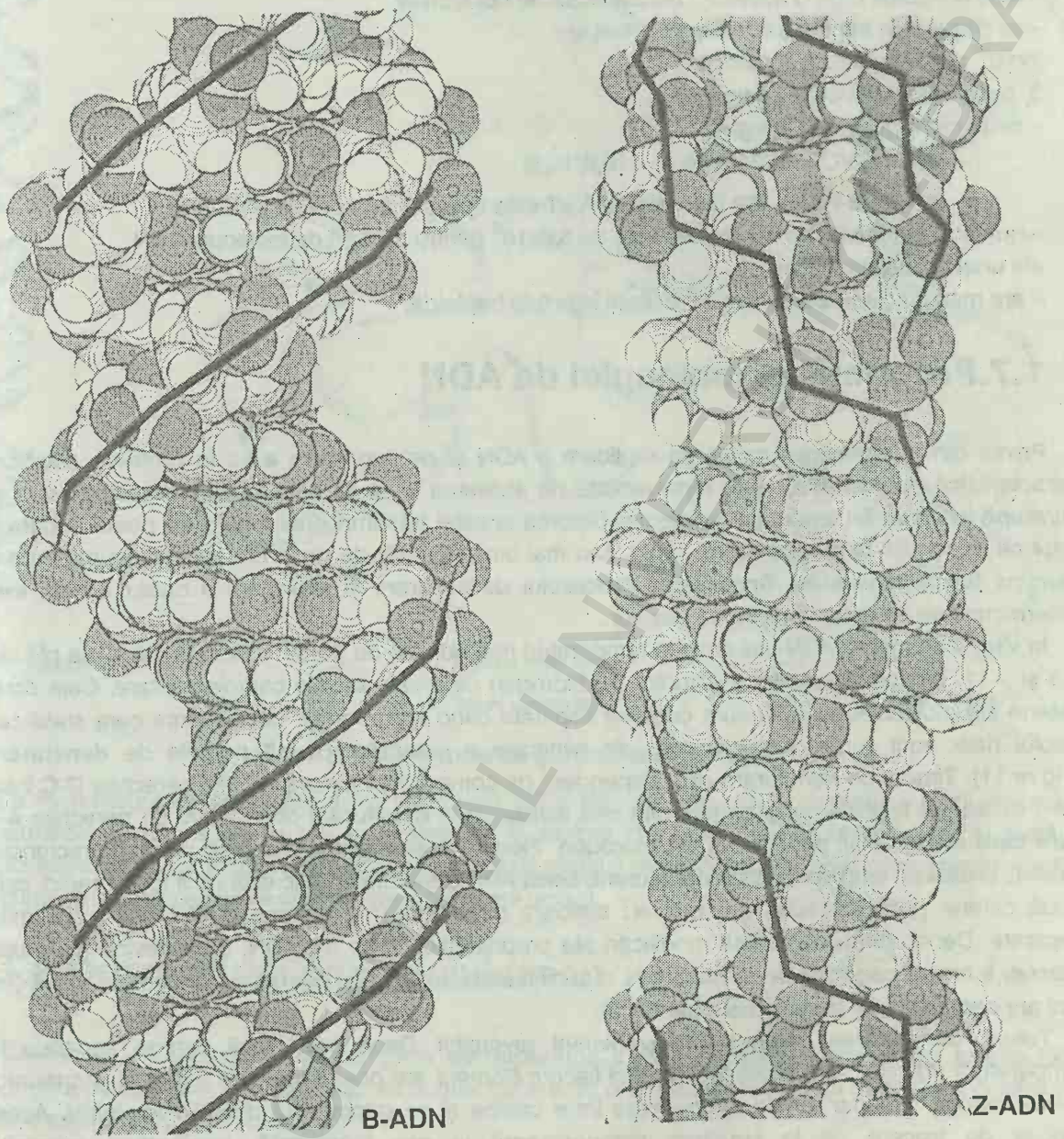


Fig. nr.10 Deosebiri între modelul molecular al B-ADN şi Z-ADN

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Caracteristicile moleculei de ADN uman:

– structural este reprezentată de forma B-ADN, care în anumite condiții fiziologice își poate modifica conformația;
– este constituit dintr-o secvență neramificată de nucleotide;
– se găsește în cantitate constantă în celule:
$7x10^{-9}$ mg ADN/celulă somatică
3, $5x10^{-9}$ mg ADN/celulă gametică
– respectă regulile lui Chargaff:

A/T = G/C = 1 (30,9/29,4 = 19,9/19,8)

A+T / G+C = 1,52 (excesul de A+T este tipic pentru speciile evoluate)

– numărul perechilor de nucleotide este de $5,6x10^{9}$ pentru cele 46 de molecule ADN ale unei celule somatice;
– are masa moleculară $1,98x10^{12}$ daltoni în celula haploidă.

1.7.Proprietățile moleculei de ADN

Privită din perspectiva funcției de replicare a ADN și de exprimare a sa în proteine, trăsătura caracteristică dublului helix este reprezentată de abilitatea de a se separa în două catene fără să întrerupă în vreun fel legăturile covalente. Datorită acestei trăsături dublul helix se poate separa și reforma în condiții fiziologice foarte rapid, sau mai bine zis, atât de rapid cât are nevoie pentru a-și menține funcțiile genetice. Specifitatea procesului de separare și reformare a dublului helix este determinată de complementaritatea bazelor.

In vitro, expunerea ADN-ului nativ la temperaturi mai ridicate de 70-80°C, sau la valori ale pH-ului <3 și >11, provoacă ruperea legăturilor de hidrogen ce unesc bazele complementare. Cele două catene ale moleculei de ADN sunt complet separate când toate forțele necovalente care stabilizau dublul helix sunt rupte. Acest proces de separare a catenelor poartă numele de **denaturare** (Fig.nr.11). Timpul de denaturare este dependent de compoziția chimică a ADN, perechile G-C între care există trei legături de hidrogen sunt mai rezistente la denaturare comparativ cu perechile A-T între care există doar două punți de hidrogen. Fiecare specie are un anumit raport caracteristic GC/AT, și deci un timp specific de denaturare. Dacă ADN denaturat termic este răcit foarte rapid, cele două catene polinucleotidice nu mai au suficient timp pentru a reforma dublul helix, și rămân separate. Denaturarea determină modificări ale proprietăților fizice ale ADN, care devine mai puțin vâscos, îi crește capacitatea de absorbție a luminii ultraviolete și își pierde activitatea biologică (nu mai are capacitate de transformare genetică).

Totuși, denaturarea poate fi un eveniment reversibil. Dacă cele două catene separate la temperatură ridicată, sunt răcite lent, atunci fiecare filament are posibilitatea de a-și găsi „partenerul complementar", reapar forțele necovalente între catene și se reformează dublul helix inițial. Acest proces de trecere de la structura monocatenară la cea bicatenară, respectând principiul complementarității se numește **renaturare** (Fig.nr.11).

Denaturarea-renaturarea a folosit ca tehnică de manipulare in vitro a ADN pentru a forma hibrizi moleculari. Prin **hibridare** se înțelege disocierea duplexului ADN urmată de reasocierea monocatenelor cu fragmente de ADN sau ARN provenite de la un alt individ sau de la o specie diferită. Reasocierea are loc doar dacă monocatenele ADN și fragmentele de ADN sau ARN au secvențe de baze complementare. Se formează astfel, hibrizi ADN-ADN (homoduplexuri) sau ADN-ARN (heteroduplexuri).

Analiza cinetică a procesului de renaturare permite identificarea capacității informative (descifrarea secvenței de nucleotide a ADN) a genomului diferitelor specii.

BCU "IOAN CREANGĂ" UNIVERSITY LIBRARY

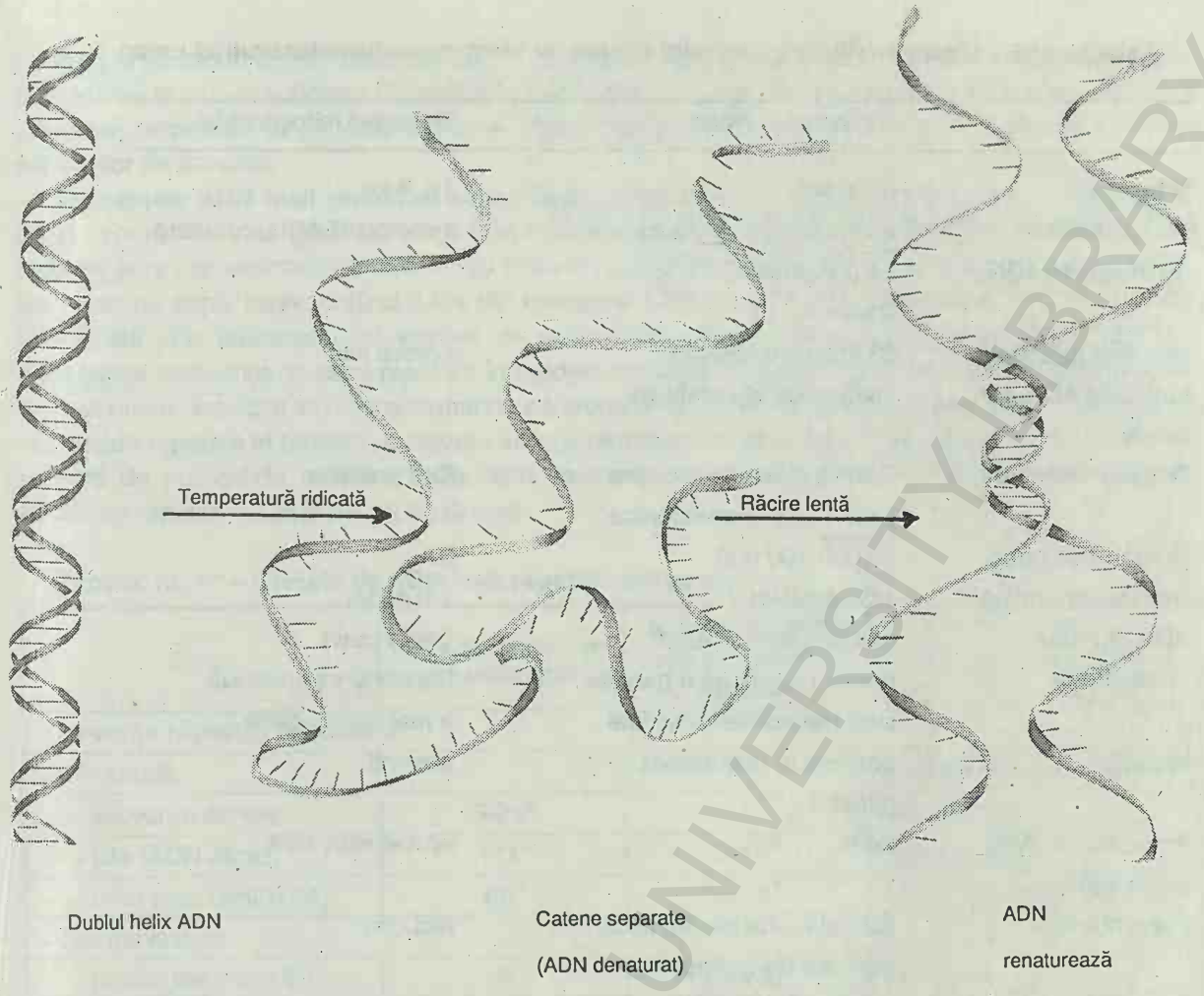


Fig.nr.11 Denaturarea şi renaturarea ADN

La P_k renaturarea este lentă și se realizează într-o singură fază. La E_k (mamifere, inclusiv om) renaturarea se realizează în trei faze distincte în funcție de timp: rapidă, intermediară și lentă. Interpretarea acestor rezultate arată că genomul este alcătuit din ADN cu secvențe de nucleotide înalt repetitive, moderat repetitive și unice (vezi genomul uman).

1.8.Organizarea genomului uman

Genomul definește secvența completă de nucleotide a unui organism în care este înscris tot programul său genetic, organizat într-un număr variabil de cromozomi. Informația genetică a celulelor umane este organizată sub două forme:

a. genomul nuclear

b. genomul mitocondrial

Între cele două tipuri de genoame umane există diferențe, care constau în organizarea mult mai complexă a genomului nuclear, ceea ce reflectă importanța acestuia în codificarea informației genetice esențiale, decodificată în procesul de sinteză a proteinelor în ribozomii citoplasmatici. Totuși, și în mitocondrie se găsesc ribozomi, dar genomul mitocondrial specifică numai o parte din proteinele și enzimele necesare îndeplinirii funcțiilor sale, restul fiind codificate de nucleu și importate din citoplasmă.

BCU "CAROL I" UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul nr.5 – Caracteristicile genomului nuclear și ale genomului mitocondrial uman

	Genomul nuclear	Genomul mitocondrial
Mărimea	3000 Mb	16, 7 kb
Numărul diferit de molecule ADN	23 (în celulele XX) sau 24 (în celulele XY), toate liniare	1 moleculă ADN, circulară
Numărul total de molecule ADN per celulă	23 în celule haploide; 46 în celulele somatice	câteva mii
Proteine asociate	Câteva clase de proteine histonice și nonhistonice	fără proteine
Numărul de gene	50.000-100.000	37
Densitatea genică	1/30-1/60 kb	1/0,45 kb
ADN repetitiv	numeroase secvențe	foarte puțin
Transcripția	marea majoritate a genelor sunt transcrise individual	transcrierea continuă a mai multor gene
Introni	prezenți în majoritatea genelor	absenți
Procentul de ADN codificator	2-3%	aproximativ 95%
Recombinare	cel puțin una pentru fiecare pereche de cromozomi omologi în meioză	nici una
Ereditate	Mendeliană pentru secvențele de pe X și autozomi; holandrică pentru secvențele de pe Y	exclusiv maternă

Analiza genomului nuclear uman prin tehnici moleculare speciale, a explicat neconcordanța paradoxală observată între cantitatea mare de ADN nuclear și numărul redus de gene, respectiv caractere umane. Astfel, excesul de ADN din genomul nuclear se datorează existenței a trei tipuri diferite de secvențe ADN, caracterizate în funcție de gradul de repetiție al acestora în genom. Această caracteristică a genomului uman este comună cu a tuturor eucariotelor superioare, la care se consideră că mărimea genomului este în funcție de complexitatea biologică a organismului (există și excepții de la această regulă: anumite specii de pești și amfibieni au o cantitate de 25 de ori mai mare comparativ cu a mamiferelor).

Genomul uman este alcătuit din:

1. **secvențe unice de ADN;**
2. **secvențe de ADN moderat repetitive;**
3. **secvențe ADN înalt repetitive.**

Secvențele unice de ADN sunt definite drept secvențe care se găsesc într-o singură copie în genom (două copii în celula diploidă). Majoritatea genelor codificatoare de caractere sunt formate din secvențe unice de ADN. Totuși, nu toate secvențele unice sunt secvențe codificatoare de proteine; excedentul de ADN cu secvențe unice nu poate fi explicat încă.

Secvențele ADN moderat repetitive sunt definite drept secvențe care se repetă de 10^3 până la 10^5 ori în genom. În timp ce marea majoritate a secvențelor de ADN moderat repetitiv nu au o funcție cunoscută, câteva gene umane au în structura lor asemenea secvențe formând familii de gene:

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

genele pentru sinteza ARN-ribozomal, ARN- solubil sau de transfer și genele pentru sinteza histonelor (histogene) și a unor anticorpi. De exemplu, pentru sinteza ARN- ribozomal există între 160-2000 copii ale genei respective în genomul uman și 1300 copii pentru cele 40 de gene ce determină sinteza ARN-urilor de transfer.

Secvențele ADN înalt repetitive sunt definite drept secvențe care se repetă de 10^5 până la 10^7 ori în genom. Nu s-au găsit secvențe înalt redundante care să formeze gene. Tipurile de ADN înalt repetitiv sunt reprezentate de familia Alu (secvențe de 300 perechi de nucleotide prezente în aprox. un milion de copii, reprezentând 3-6% din totalul de ADN uman; numele vine de la faptul că au fost identificate prin utilizarea unei enzime de restricție numită Alu I; este larg răspândit în genom), ADN-satelit (secvențe de baze repetate în tandem într-un număr mare de copii, reprezentând 6% din ADN-ul uman; localizat în heterocromatina centromerică), ADN-minisatelit (secvențe de 6 perechi de nucleotide repetate în tandem, localizate în regiunea telomerică) și ADN-microsatelit (secvențe de 1-4 perechi de nucleotide repetate în tandem, localizate oriunde în genom). Rolul acestor tipuri de ADN-înalt repetitiv nu este pe deplin lămurit.

Tabelul nr. 5* – Clasele de ADN înalt repetitiv extragenic

Clasa	Mărimea secvenței repetate (pb)	Numărul total de copii ale secvenței repetate	Localizare cromozomială
Secvențe repetate în tandem			
ADN satelit			heterocromatina din:
- secvențe simple	5-25[a]	?	1q, 9q, 16q, Yq
- alfa (ADN alfoid)	171[a]	$8x10^5$	centromeri
- beta (sau familia 3A)	68[a]	$5x10^4$	9, 13, 14, 15, 21, 22
ADN minisatelit			
- familie telomerică	6	$2\text{-}3x10^4$	telomere
- familie hipervariabilă	9-64	$3x10^4$	toți cromozomii, adesea lângă telomere
ADN microsatelit			
- $(A)_n/(T)_n$	1	10^7	toți cromozomii
- $(CA)_n/(TG)_n$	2	$7x10^6$	toți cromozomii
- $(CT)_n/(AG)_n$	2	$3x10^6$	toți cromozomii
Secvențe intersperse			
- familia Alu	250[b]	$7x10^5$	eucromatina din benzile Giesma pozitive
- familia L_{1c}	1300_b	6x104	eucromatina din benzile Giesma negative

[a] poate fi observată și o periodicitate mai mare
[b] aproximativ mărimea medie din genom
[c] L_1 = LINE (long interspersed nuclear element)

În Fig.nr.12 este redată organizarea genomului uman.

În genomul uman secvențe unice, formate din 1-2 kb, alternează cu secvențe repetate, de circa 0, 1-0,3 kb, ceea ce caracterizează genomul uman ca **interspers**.

Genomul mitocondrial este reprezentat de o singură moleculă ADN dublu-catenară și organizat într-un singur cromozom circular. În prezent, este complet secvențializat (Fig.nr.13).

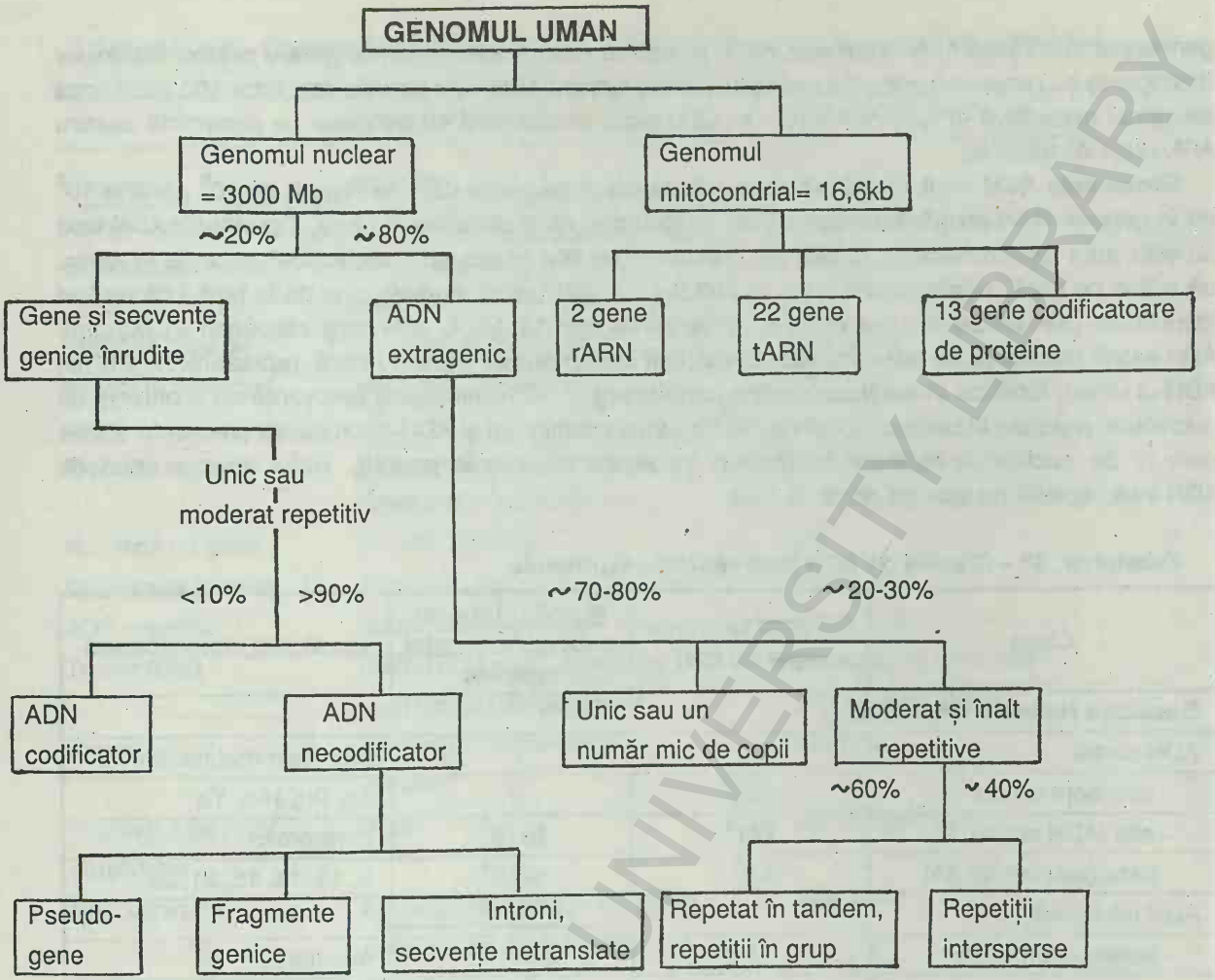


Fig.nr.12 Organizarea genomului uman

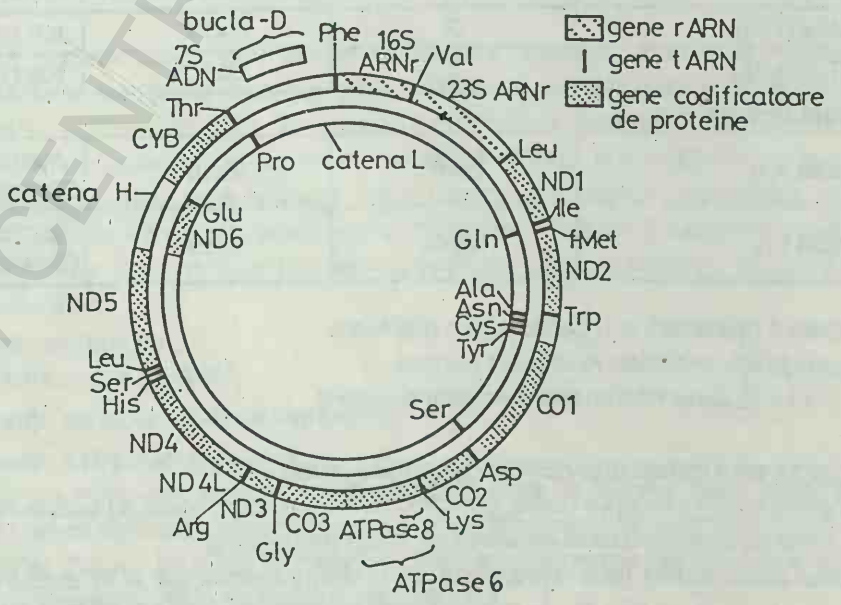


Fig.nr.13 Organizarea ADN-ului mitocondrial uman. ND1-ND6: gene codificatoare ale NADH dehidrogenazei sub-unitățile 1-6. CO1-CO3: gene codificatoare ale citocrom C oxidazei sub-unitățile 1-3.CYB-gene codificatoare ale citocromului C.

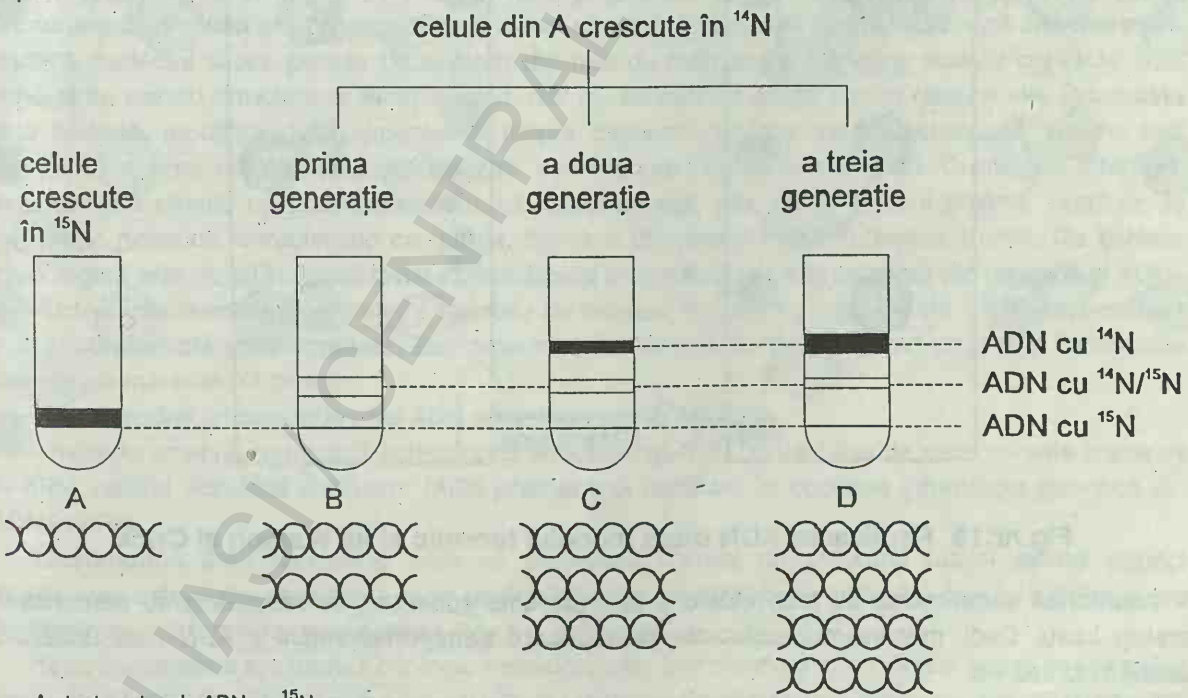
BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1.9.Replicarea ADN

Modelul structural al moleculei de ADN propus de Watson și Crick a putut da un răspuns la modul în care informația genetică este transmisă de la o generație la alta. Structura moleculară a ADN le-a sugerat lui Watson și Crick un model teoretic conform căruia structura bicatenară a ADN se desface, fiecare catenă din ADN servește ca matriță pentru sinteza noii catene, complementară ei. Astfel, din două catene apar 4, identice structural, prin duplicarea catenelor inițiale. Modelul a fost numit „modelul semiconservativ" de replicare a ADN, prin **replicare** înțelegându-se formarea prin copiere complementară a noi molecule, folosind drept matriță o secvență de nucleotide preexistentă (Fig.nr.15). Modelul teoretic al lui Watson și Crick a fost demonstrat experimental atât „in vitro" (Kornberg, 1956) cât și „in vivo" (Meselson și Stahl, 1958).

In vitro, Kornberg a utilizat un sistem acelular, o moleculă ADN monocatenară de la fagul ϕ X 174 ca matriță, enzima ADN-polimeraza pentru polimerizarea nucleotidelor (extrasă din E.coli și apoi purificată), și nucleozide trifosfate libere, cu scopul de a forma o catenă nouă complementară matriței. În urma reacției are loc o aliniere ordonată, succesivă, selectivă a nucleozidelor libere pe matriță, conform complementarității, cu care se unesc prin punți de hidrogen. În același timp, nucleozidele aliniate stabilesc legături covalente fosfodiesterice 5'–3', formând o nouă catenă, dar și o structură bicatenară. Duplexurile ADN-ADN obținute sunt denaturate în monocatene pentru a proba dacă sunt active biologic, adică, dacă asigură reproducerea ADN viral în celula gazdă, E.coli. Sinteza in vitro a confirmat modelul semiconservativ de replicare a ADN.

In vivo, Meselson și Stahl au folosit bacteria E.coli pentru că prezintă un singur cromozom circular format dintr-o moleculă ADN dublu catenară. Au cultivat bacteriile pe un mediu la care sursa de azot, NH_4Cl conținea izotopul greu și stabil al azotului ^{15}N. Ținute timp de mai multe generații celulare pe acest mediu, bacteriile încorporează în molecula lor de ADN izotopul greu al azotului, ^{15}N. După un timp, celulele crescute pe mediul cu izotopul greu sunt trecute pe un mediu ce conținea izotopul normal al azotului (^{14}N). La perioade de timp ce corespund unei generații celulare la E.coli (50 min. la 36°C), s-au scos celule cărora li s-a extras ADN, s-a centrifugat 20 min. în soluție de CsCl. Prin centrifugare ADN s-a separat în benzi în funcție de greutatea moleculară. Poziția benzilor ADN și interpretarea acestora este redată în Fig.nr.14. Experimentul a demonstrat că într- adevăr modelul de replicare al ADN este semiconservativ.



A - toate catenele ADN au ^{15}N
B - toate catenele conțin $^{14}N/^{15}N$ „ADN hibrid"
C - jumătate din molecule ADN au numai ^{14}N și cealaltă jumătate „ADN hibrid", raport 1:1
D - trei molecule ADN conțin numai ^{14}N și una singură „ADN hibrid", raport 3:1

Fig.nr.14 Rezultatele și interpretarea experimentului lui Meselson&Stahl în procesul de replicare al ADN

BIBLIOTECA CENTRALĂ UMF IAȘI

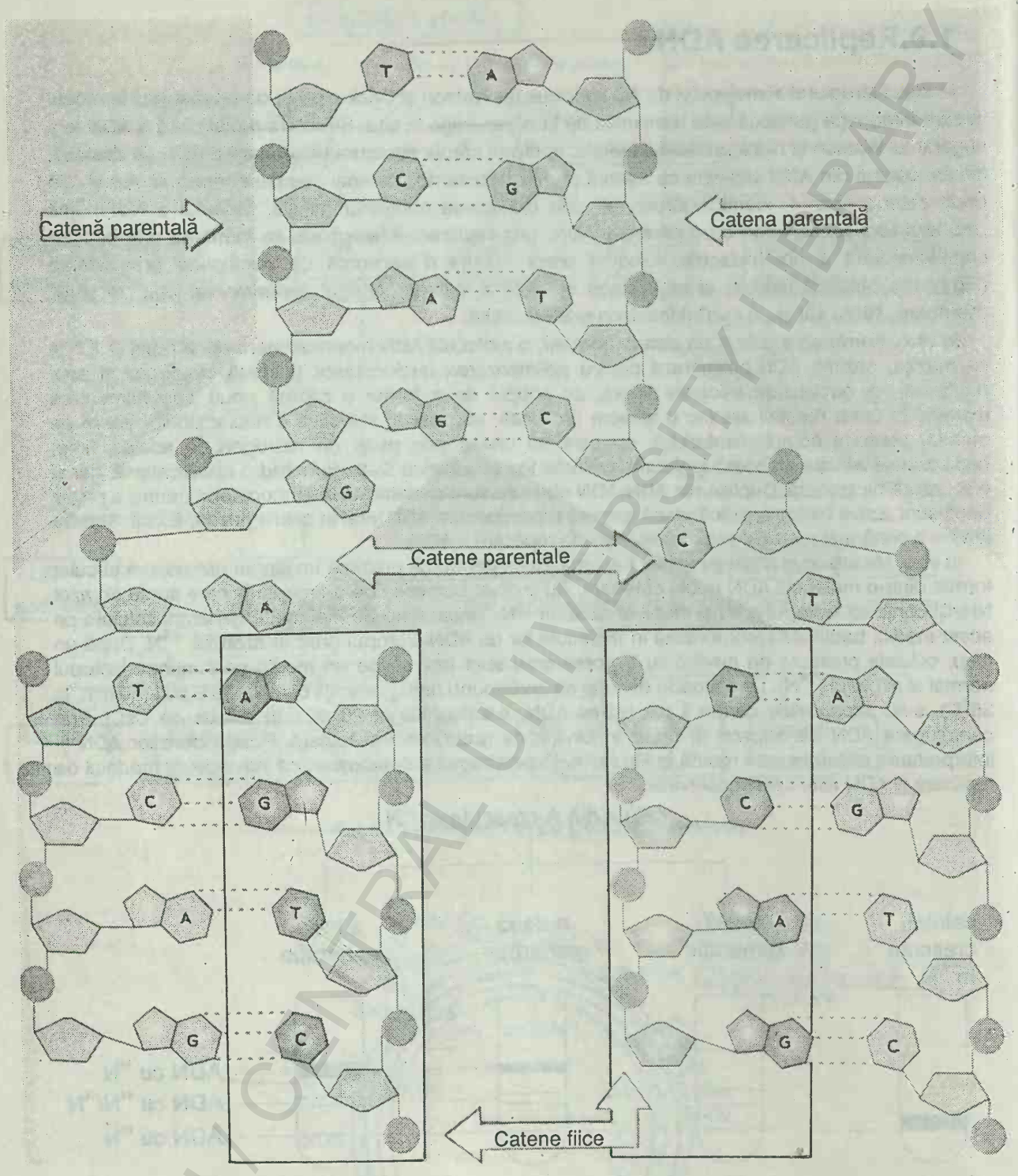


Fig.nr.15 Replicarea ADN după modelul teoretic al lui Watson şi Crick

Asemenea experimente au fost reluate și la organisme eucariote, iar rezultatele au demonstrat același lucru. Deci, mecanismul molecular de **replicare semiconservativă** a ADN este universal valabil în lumea vie.

În celulele umane replicarea ADN are loc în nucleul interfazic în faza S de sinteză a ciclului celular („S" vine de la sinteza de ADN) și durează timp de câteva ore. Duplicarea (replicare) ADN, care precede transferul informației genetice de la o generație la alta, asigură constanța și fidelitatea informației genetice. Totuși, în procesul de replicare pot să apară erori (destul de rar, ceea ce înseamnă că există un mecanism complex de reparare a greșelilor de copiere), numite mutații.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mutațiile odată apărute se vor supune legilor transmiterii genetice. Prin aceasta replicarea ADN asigură și variabilitatea informației genetice.

Replicarea ADN-ului mitocondrial se face pe tot parcursul ciclului celular, dar atinge un maxim în faza G_2 a interfazei. Replicarea este de tip semiconservativ, dar asincronă datorită diferenței de densitate a catenelor ADN (L – catena ușoară și H – catena grea, bogată în guanină).

1.10. Organizarea ADN în cromozomi

Arnold și Flemming au făcut primele observații asupra cromozomilor umani mitotici la sfârșitul secolului trecut, marcând începuturile citogeneticii umane. Studii ulterioare asupra structurii și comportamentului cromozomilor au arătat că materialul genetic celular este organizat în cromozomi. Organizarea materialului genetic celular, reprezentat de ADN, trebuie să fie în acord cu:

– spațiul nuclear extrem de limitat care-i stă la dispoziție; de exemplu, o celulă umană are $5{,}6x10^9$ perechi de nucleotide într-un nucleu diploid cu un diametru de 6 μm, iar ADN-ul extins al acestei celule are aproape 200 cm în cazul în care moleculele sunt puse cap la cap;

– funcțiile pe care le îndeplinește (replicarea și transcripția);

– fazele ciclului celular.

În nucleul eucariot, ADN-ul este asociat cu proteine histonice și non-histonice.

Proteinele histonice, sunt proteine structurale, bazice, cu sarcini electrice + care neutralizează sarcinile – ale ADN; sunt prezente cinci tipuri de histone diferite prin conținutul în lizină și arginină (H1, H2A, H2B, H3 și H4); cantitatea de proteine histonice este aprox. egală cu a ADN-ului cu care se asociază.

Proteinele non-histonice, prezente în cantități mici, reprezintă un grup heterogen de proteine; cuprind enzime implicate în duplicația și transcrierea ADN precum și proteine cu funcție de reglare a expresiei genice.

Complexul nucleoproteic constituit din ADN și proteine (și mici cantități de ARN) a fost numit **cromatina**. Cromatina are aspect fibrilar și a fost observată în nucleii interfazici; ocupă cea mai mare parte a nucleului și are puncte de contact discrete cu membrana nucleară; aceste contacte sunt importante pentru structura și funcțiile sale, dar nu se cunosc multe lucruri despre ele. Cromatina este flexibilă, modificându-și aspectul în timpul diviziunii celulare; se împachetează, devine mai compactă și apar cromozomi individualizați, ușor de recunoscut în metafază. Cromatina interfazei este similară chimic cu cromozomii mitotici. **Cromozomul** este un corpuscul colorat, purtător de informație genetică, caracteristic ca număr, formă și dimensiune pentru fiecare specie. Ca entitate morfologică este vizibil în timpul diviziunii celulare și e constituit (ca și cromatina) din proteine și ADN.

Nucleul interfazic conține porțiuni variabile de cromatină puternic condensată **(heterocromatina)** și slab condensată **(eucromatina)**. Eucromatina și heterocromatina corespund unor stări funcționale diverse ale materialului genetic:

– eucromatina corespunde unui ADN activ, transcris în ARN;

– heterocromatina reprezintă echivalentul structural al ADN genetic inactiv, care nu este transcris în ARN, nefiind accesibil enzimelor (ARN-polimeraza) implicate în copierea informației genetice din ADN în ARN.

Eucromatina este cromatina care se colorează normal cu coloranți bazici având aspect izopicnotic; este slab condensată și se replică la începutul fazei S de sinteză a ciclului celular și are rol informațional (conține gene care se exprimă în fenotip).

Heterocromatina are aspect citologic heteropicnotic (condensare și cromofilie mare) și se replică tardiv, la sfârșitul fazei S a ciclului celular. Se pot distinge două clase de heterocromatină interfazică, în funcție de tipul de secvențe nucleotidice pe care le conțin:

(a) heterocromatina constitutivă – formată din ADN cu secvențe de nucleotide înalt repetate, numit ADN-satelit; este constant condensată în toate fazele ciclului celular în toate celulele organismului; are localizare fixă pe cromozomi, fiind concentrată în regiunea centromerului și a

telomerelor cromozomului; ocupă aceeași poziție pe cromozomii omologi și este totdeauna inactivă genetic.

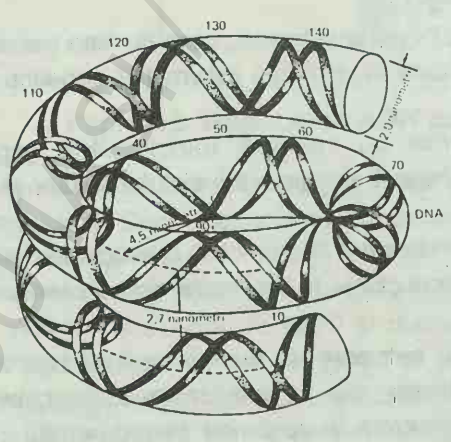
(b) heterocromatina facultativă – este cromatina care, potențial poate deveni eucromatină; conține gene care, prin condensarea cromatinei devin inactive; are localizare diferită pe cromozomii omologi și are rol în reglajul genetic; la om, cromatina X este un exemplu de heterocromatină facultativă (unul din cei doi cromozomi X din nucleii celulelor somatice de la sexul feminin se inactivează ca efect de compensație de doză față de sexul masculin; celălalt cromozom X este eucromatic – aceasta este ipoteza Lyon).

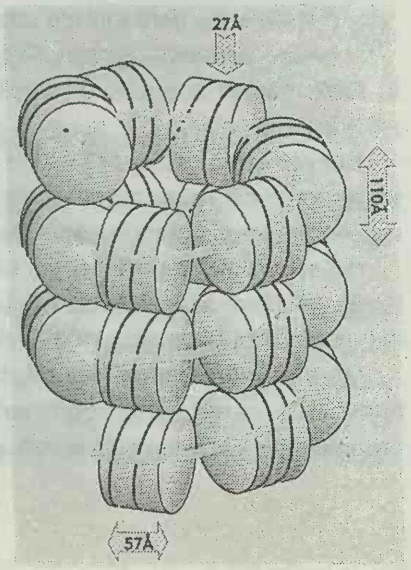
S-a observat o variație a heterocromaticității nucleului în funcție de gradul de diferențiere, specializare celulară: nucleii primelor celule din seria eritrocitară sunt eucromatici, în timp ce nucleii celulelor terminale ale seriei (normoblaste) care produc numai lanțurile alfa și beta ale globinei sunt puternic heterocromatici.

Structura nucleosomică a cromatinei

Cromatina este alcătuită din unități repetate, numite **nucleosomi**. Nucleosomul este unitatea structurală de bază a cromatinei fiind format dintr-o secvență ADN de 200 perechi de nucleotide asociată cu patru histone, H2A, H2B, H3 și H4. Există câte 2 copii ale fiecărei histone dispuse în miezul nucleosomului ce formează octamerul histonic. ADN-ul asociat octamerului histonic se înfășoară o dată și trei sferturi în jurul acestuia formând nucleosomul; acest ADN este compus din 146 perechi de baze (Fig.nr.16). Nucleosomii adiacenți sunt legați între ei printr-o altă secvență de ADN numită ADN-linker, de lungime variabilă 15-100 perechi de nucleotide, și histona H1. Nucleosomul are o singură histonă H1, care nu este implicată în înfășurarea ADN pe octamerul histonic dar se leagă de acesta la locul de intrare și ieșire din nucleosom. Probe ale existenței nucleosomilor au fost furnizate de imaginile cromatinei în microscopia electronică, studiile de difracție cu raze X și digestia cu nucleaze (au permis izolarea nucleosomului). Prin înfășurarea ADN cu diametru de 2 nm, complexat cu histone, în jurul miezului nucleosomului, și unirea nucleosomilor între ei apare fibra de cromatină cu un diametru de 11 nm . În celulele vii cromatina nu există în acestă formă. Ea este mult mai împachetată și își modifică gradul de împachetare pe parcursul ciclului celular de la interfază la mitoză și invers (Fig.nr.16). Cum se realizează acest lucru nu este prea clar, dar se consideră că, fibra de cromatină de 11 nm se răsucește spre stânga scurtându-se și formând fibra de 30 nm, care reprezită un nou nivel de împachetare al ADN, dar care nu este suficient pentru a permite acestuia să ocupe spațiul nuclear restrâns ce-i stă la dispoziție. Fibra de 30 nm se condensează și mai mult, atingând gradul maxim de condensare în metafaza diviziunii celulare (Fig.nr.16). De exemplu, cel mai mic cromozom uman conține $4,6x10^7$ perechi de nucleotide ADN ceea ce corespunde la 1,4 cm de ADN extins; în momentul maxim de condensare al mitozei cromozomul are 2 μm lungime. Astfel, raportul de împachetare al ADN în cromozom poate fi în jur de 7000.

Fig. nr. 16 (Detalii în text)





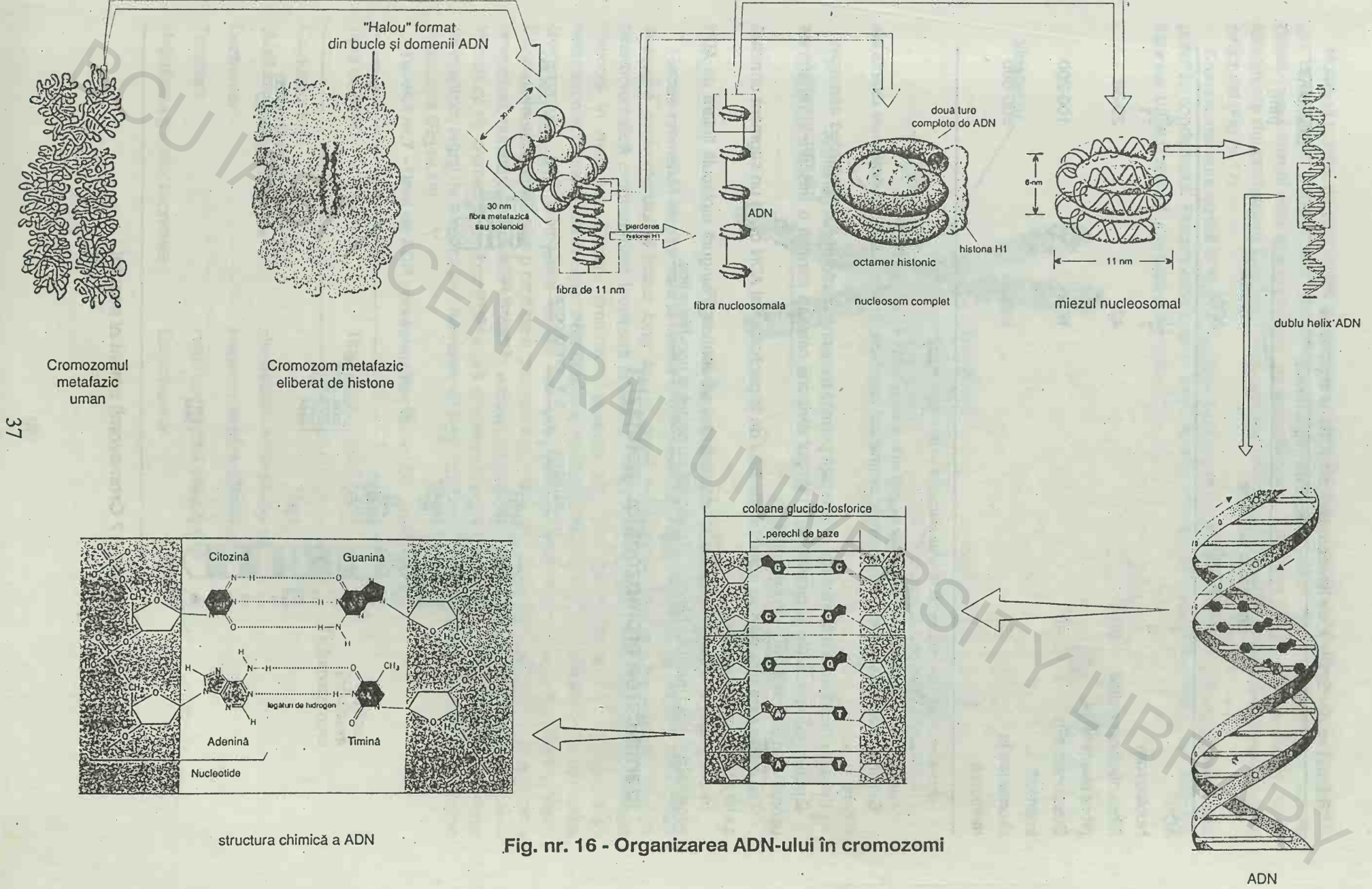


Fig. nr. 16 - Organizarea ADN-ului în cromozomi

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul nr.6 – Gradele de împachetare ale ADN în cromatină

	Gradul de împachetare		Diametrul (nm)
	raportat la unitatea precedentă	raportat la ADN	
ADN	1	1	2
Nucleosom	7	7	11
Fibra nucleoproteică (fibra elementară)	6	42	20-30
Cromonema în interfază	40	1600	100-200
Cromatide în metafază	5	8000	500-600

– fibra elementară este considerată fibra de cromatină cu diametrul de 30 nm;
– cromonema sau filamentul de cromatină;
– cromatida este subunitate a cromozomului identică cu sora sa, apărută prin replicare (Fig.nr.18).

Ciclul de condensare-decondensare al cromatinei satisface două necesități funcționale diferite ale celulei:

1.slaba condensare a cromatinei în interfază permite transcripția informației genetice;

2.puternica spiralizare a cromatinei în timpul diviziunii celulare permite o mișcare și repartizare ușoară a segmentelor ADN în celulele fiice.

Totuși, nu este clar cum se schimbă modelul de împachetare al ADN când un segment urmează să fie replicat sau transcris.

În concluzie, cromozomul este o structură liniară ce conține o singură moleculă liniară de ADN înfășurată în jurul miezului histonic și asociată cu proteine non-histonice.

Identificarea cromozomilor metafazici

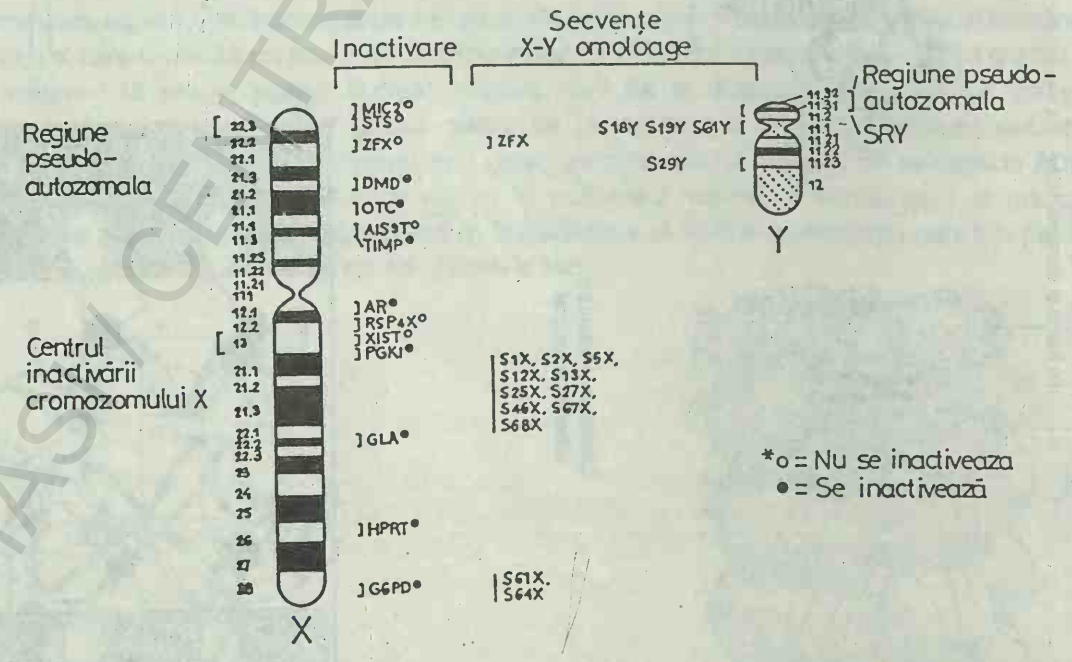


Fig.nr.17 Cromozomii umani ai sexului

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Numărul normal de cromozomi (complement cromozomial) al unei celule umane diploide este 46, din care 22 de perechi sunt autozomi și 1 pereche heterozomi sau cromozomi au sexului Cromozomul sexual este acel cromozom ce este reprezentat diferit la cele două sexe; la om, sexul feminin are doi cromozomi X iar sexul masculin are un X și un Y; X și Y se deosebesc morfologic și structural (Fig.nr.17).

Cromozomii sunt vizibili în timpul diviziunii celulare (mitotice sau meiotice), când cromatina este puternic condensată. Fiecare cromozom metafazic este format din două cromatide surori, identice între ele, unite la nivelul unui centromer unic (Fig.nr.18).

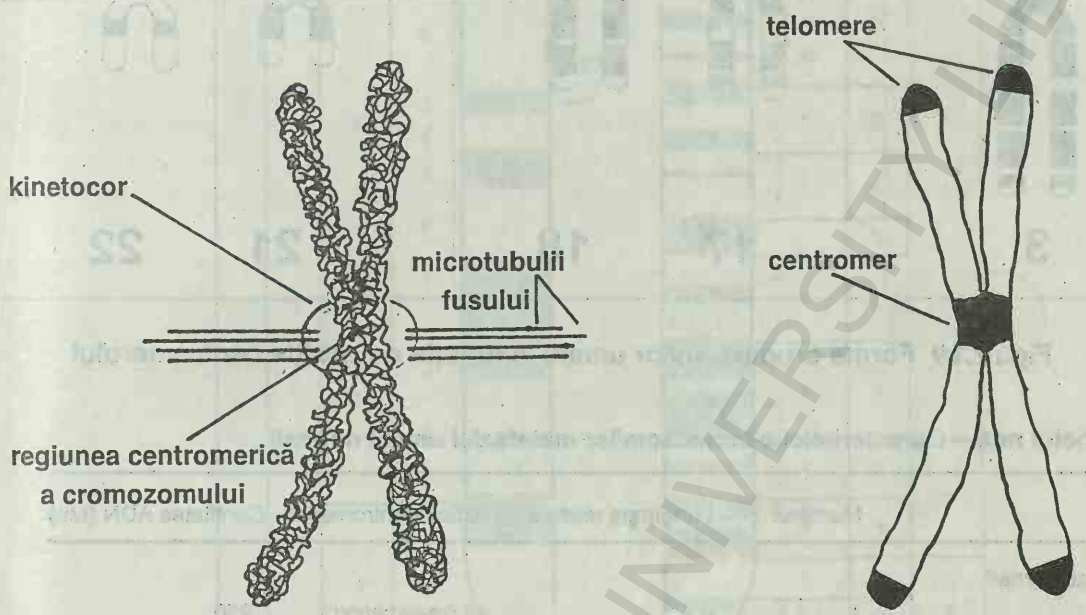


Fig.nr.18 Cromozom metafazic

Fiecare cromatidă este formată la rândul ei din două brațe: brațul scurt sau p (de la fr. petit), situat deasupra centromerului și brațul lung sau q, situat sub centromer. **Centromerul** este regiune heterocromatică cromozomială localizată la nivelul constricției primare, vizibil ca parte morfologică distinctă în metafază. Fiecare cromozom prezintă telomere. **Telomerul** este o regiune ADN heterocromatică localizată la capătul brațelor cromozomului, implicându-se în stabilitatea și replicarea cromozomului. Unii cromozomi umani mai pot prezenta constricții secundare și/sau sateliți. **Constricția secundară** este o regiune a cromozomului caracterizată printr-o relativă decondensare a cromatinei, numită astfel pentru că este o a doua constricție după constricția primară. **Sateliții** sunt formațiuni de cromatină de formă globulară situate la extremitatea brațelor scurte ale cromozomilor acrocentrici, legați de acestea prin filamente de heterocromatină constitutivă ce reprezintă constricția secundară (Fig.nr.19).

Tabelul nr.7 –Tipul de ADN corespunzător tipului de cromatină

Tipul de ADN	Tipul de cromatină
Corpuscul Barr (ADN inactivat)	Heterocromatină facultativă
Centromer	Heterocromatină constitutivă
Telomere	Heterocromatină constitutivă
Majoritatea genelor exprimate	Eucromatină

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

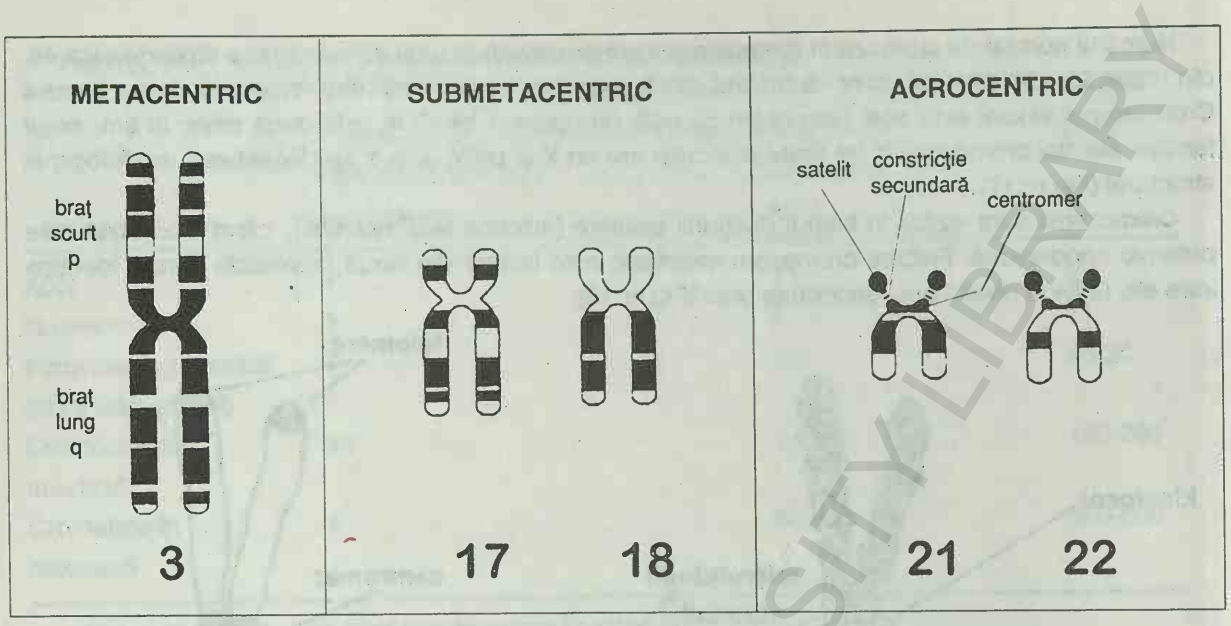


Fig.nr.19 Forma cromozomilor umani în funcţie de poziţia centromerului

Tabelul nr.8 – Caracteristicile cromozomilor metafazici umani normali

Grupa	Numărul	Lungimea relativă	Indice centromeric*	Cantitatea ADN (Mb)
Cromozomi mari				
A	1	8,4	48 (metacentric)	250
	2	8,0	39	240
	3	6,8	47(metacentric)	190
B	4	6,3	29	180
	5	6,1	29	175
Cromozomi medii				
C	6	5,9	39	165
	7	5,4	39	155
	8	4,9	34	135
	9	4,8	35	130
	10	4,6	34	130
	11	4,6	40	130
	12	4,7	30	120
D	13	3,7	17(acrocentric)	110
	14	3,6	19(acrocentric)	105
	15	3,5	20(acrocentric)	100
Cromozomi mici				
E	16	3,4	41	85
	17	3,3	34	80
	18	2,9	31	75
F	19	2,7	47(metacentric)	70
	20	2,6	45(metacentric)	65
G	21	1,9	31(acrocentric)	55
	22	2,0	30(acrocentric)	60
Cromozomii sexuali				
	X	5,1 (grupa C)	40	140
	Y	2,2 (grupa G)	27(acrocentric)	60

* Cu excepţia cromozomilor în dreptul cărora li s-a menţionat forma, toţi ceilalţi sunt submetacentrici.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

a) modelul de bandare al cromozomului 1 (benzile Q şi G)

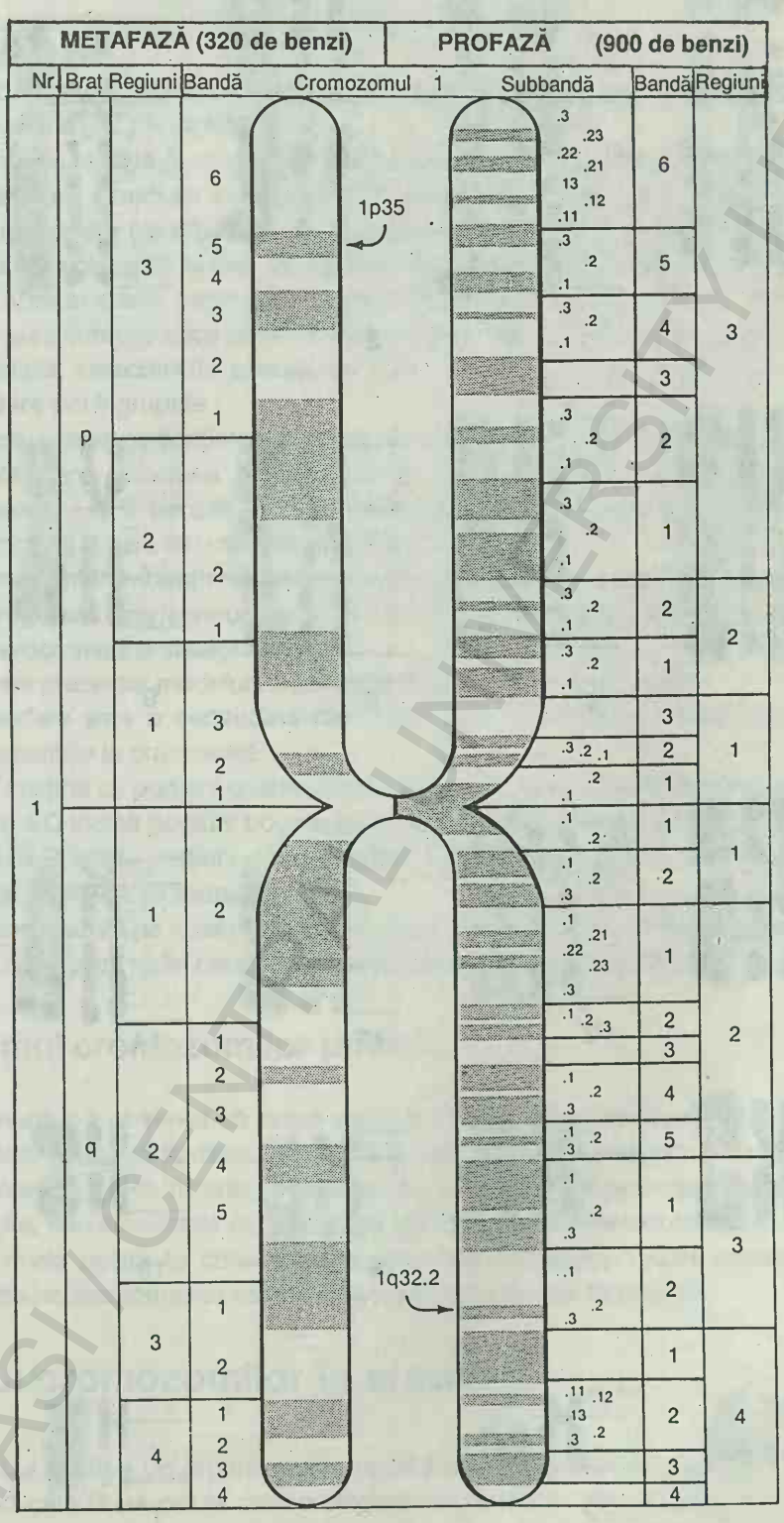


Fig.nr.20 Modelul de bandare al cromozomilor umani (a – benzile Q sau G; b – benzile R)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

b) cromozomii umani în prometafază, observați în bandarea R

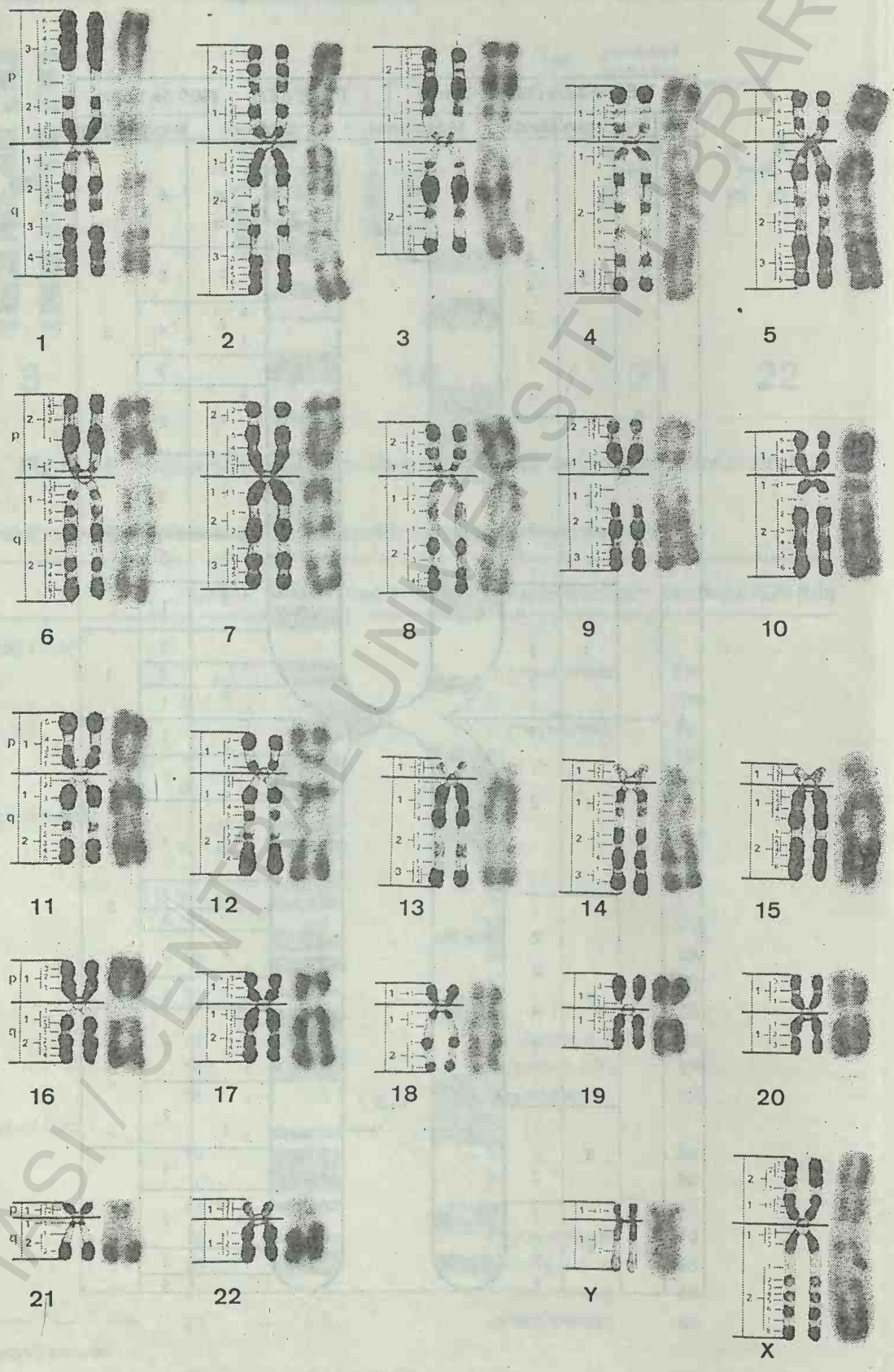


Fig. nr. 20

BCU IASI / CENTRALA UNIVERSITARA LIBRARY

Cromozomii unei celule umane somatice au fost aranjați în funcție de anumite criterii în cariotip. **Cariotipul** reprezintă totalitatea cromozomilor unei celule somatice, ordonați după criterii precise:

(a) mărime – mari, mijlocii și mici;

(b) poziția centromerului – metacentrici, submetacentrici și acrocentrici;

(c) prezența sau absența constricțiilor secundare și a sateliților;

(d) modelul de bandare.

Acestora li se adăugă indicii pentru caracterizarea morfologică a cromozomilor metafazici:

– indicele centromeric (I.C.) = px100 /,p+q

– indicele de lungime relativă (L.r.) = (p+q)x10Q/ suma brațelor p și q a unui set haploid.

Metodele de bandare introduse în citogenetică relativ recent (anii '70) au permis diferențierea longitudinală a cromozomilor (apariția unor benzi transversale de-a lungul cromatidelor cromozomilor diferite ca intensitate a coloratiei) și prin aceasta identificarea cromozomilor în stările normale dar și rearanjametele ce apar în stările patologice (permit diagnosticul citogenetic). Numărul, succesiunea și tipurile de benzi sunt caracteristice pentru o specie dată. Fiecare individ are propriul său model de bandare cromozomială, caracteristic speciei, ce nu se schimbă în cursul dezvoltării ontogenetice. **Metodele de bandare** pot fi grupate :

– **generale**, care permit evidențierea benzilor de heterocromatină fluctuante (**Q** – sunt benzile fluorescente vizibile după colorarea cu quinacrină; **G** – sunt benzile vizibile după colorarea cu Giemsa; **R** = reverse – sunt benzile evidențiate după denaturare termică și apar ca un negativ fotografic al benzilor Q și G care dau modele identice).

– **regionale**, care permit evidențierea benzilor de heterocromatină constante (**C** - heterocromatina constitutivă din regiunea pericentromerică și a constricțiilor secundare; T- heterocromatina telomerică; N - heterocromatina sateliților).

În Fig.nr.20 b este prezentat modelul de bandare R al cromozomilor umani.

Modelul de bandare este o certitudine dar mecanismul de apariție al său este neclar. Două ipoteze sunt mai plauzibile la ora actuală:

– ipoteza ADN, susține că porțiuni diferite ale cromozomilor umani se deosebesc prin conținutul în baze azotate; benzile Q indică porțiuni bogate în A-T pentru că quinacrina are preferențialitate pentru aceste zone, benzile R indică porțiuni cromozomiale bogate în G-C pentru că acest cuplu de baze este mai rezistent la denaturarea termică;

– ipoteza proteine, bazată pe observația că tratamentul cu enzime proteolitice induce bandarea G.

Aceste ipoteze nu explică toate caracteristicile diferitelor tipuri de bandare.

Polimorfismul cromozomilor umani

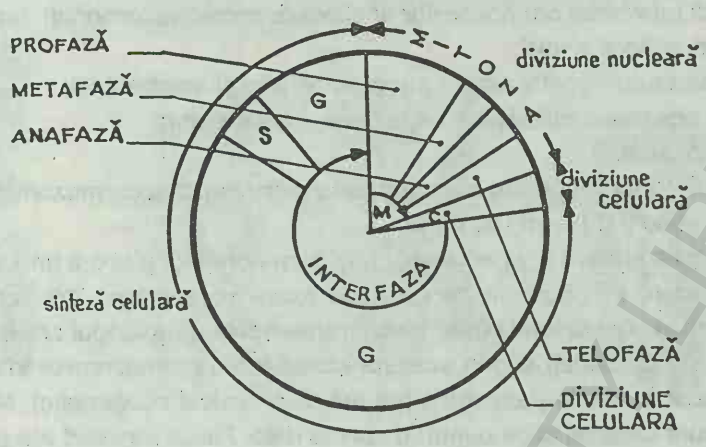
În populația umană s-a observat că există variante citogenetice individuale normale care se abat de la modelul standardizat. Polimorfismul se referă la regiunile satelitice ale cromozomilor acrocentrici (grupele D și G) care pot fi proeminente, la constricțiile secundare de pe brațul q al cromozomilor 1 și 9 care pot fi alungite, sau la variațiile dimensionale ale brațului q al cromozomului Y. S-a observat că regiunile cromozomiale polimorfe corespund segmentelor formate din ADN repetitiv, prin aceasta variind cantitatea de heterocromatină constitutivă lipsită de expresie fenotipică.

1.11.Rolul cromozomilor în ereditate

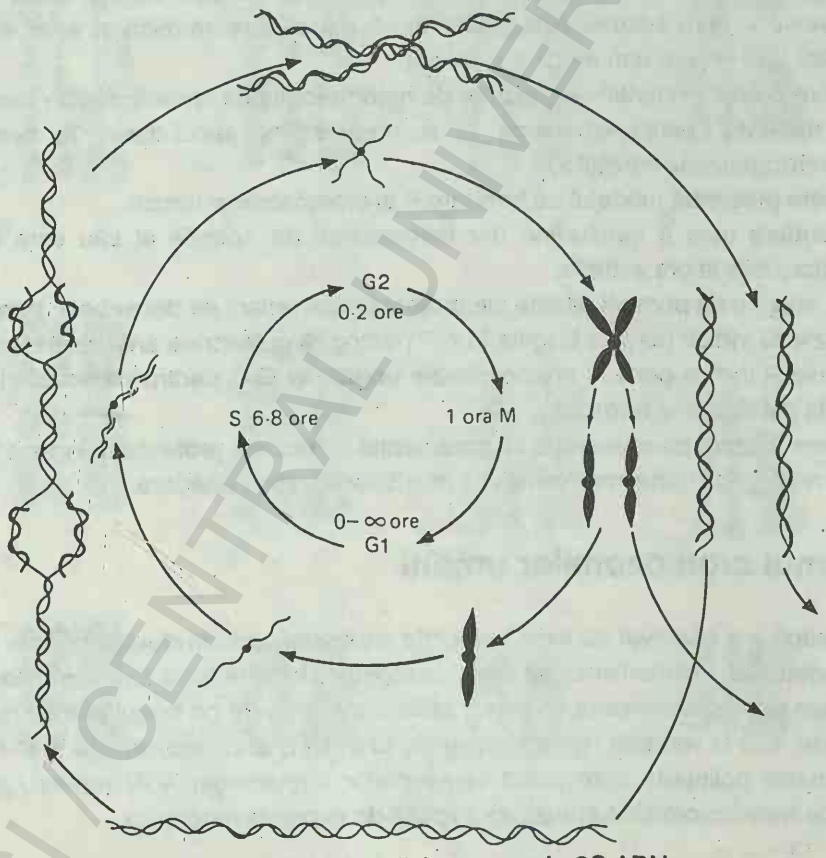
Plecând de la oul fertilizat un organism se dezvoltă prin succesiunea diviziunilor celulare, fiecare diviziune generând câte două celule dintr-o singură celulă mamă. Ciclul celular complet începe cu momentul apariției unei celule ca rezultat al diviziunii și se termină cu momentul încheierii propriei ei diviziuni. Ciclul celular cuprinde: **interfaza** și **diviziunea** (mitoza sau meioza).

Interfaza, reprezintă timpul în care în celulă nu apar schimbări vizibile, dar în care celula se angajează în activitatea de sinteză a ADN, ARN și proteine. În timpul interfazei, celula are un compartiment nuclear care conține o masă compactă de cromatină.

a) ciclul celular al unei celule eucariote



b) Fazele ciclului celular şi modificările ADN şi ale cromozomilor în celula eucariotă.



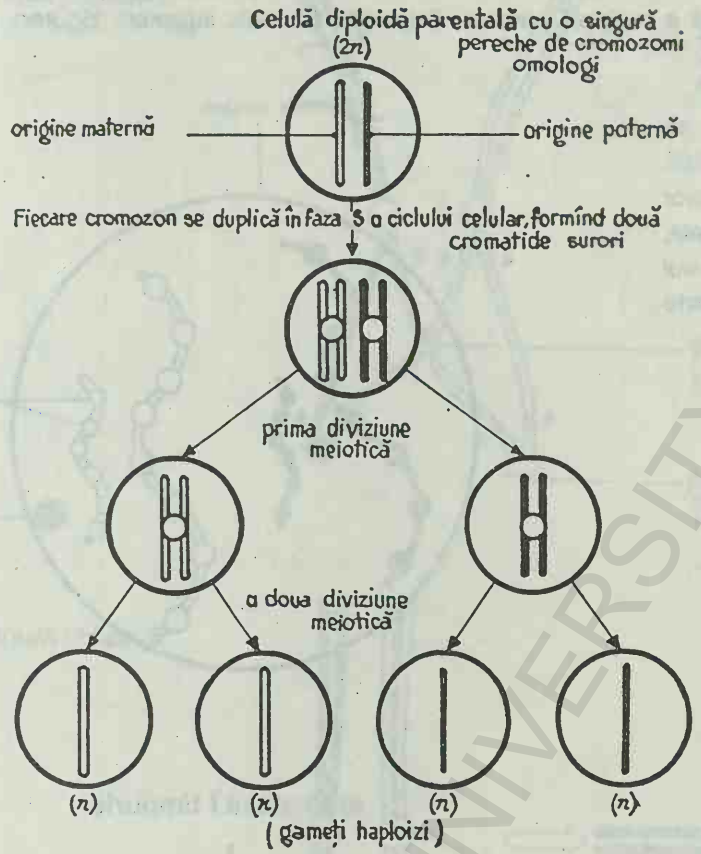
Interfaza: G1 - 46 cromozomi monocromatidici care conţin 2C ADN
S - 46 cromozomi bicromatidici (92 cromatide) care conţin 4C ADN
G2 - 46 cromozomi bicromatidici care conţin 4C ADN

Mitoză (M): - cei 46 cromozomi bicromatidici cărora le corespund cele 92 de cromatide se divid în mod egal între cele 2 celule fiice. Fiecare celulă fiică va primi 46 de cromozomi monocromatidici şi deci va avea 2C ADN, cantitatea caracteristică celulei somatice.

Fig. nr. 21 Relaţia ADN-cromatide-cromozomi în ciclul celular al unei celule eucariote

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

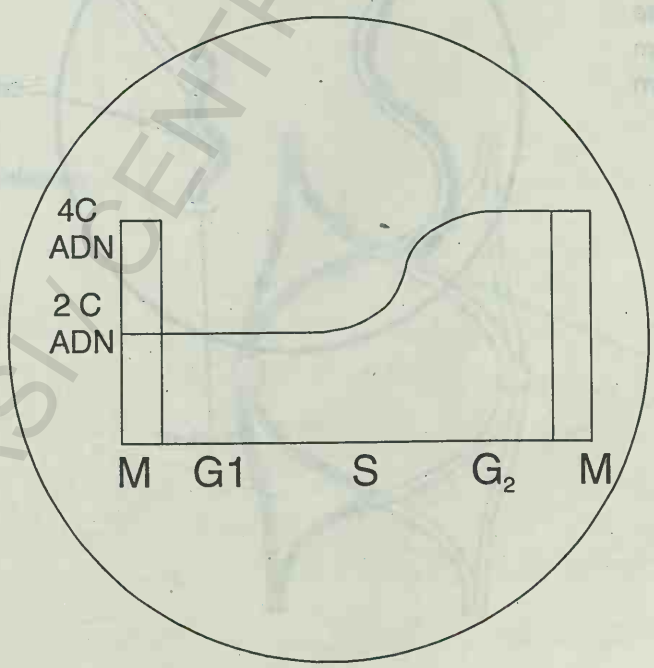
A) Caracteristicile fundamentale ale meiozei



B) Desfăşurarea meiozei

INTERFAZA I

Durata este variabilă în funcție de specie. Are loc o sinteză celulară intensă, producându-se proteine structurale și funcționale. Se produce replicarea ADN, fiecare cromozom devenind bicromatidic.

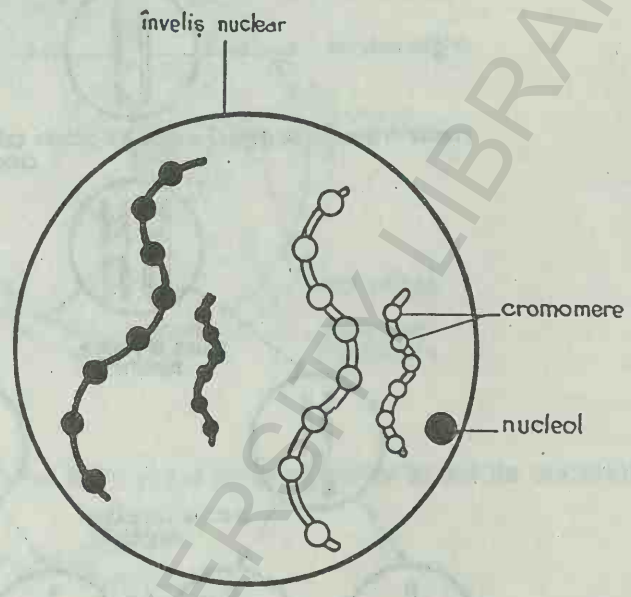


BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PROFAZA I

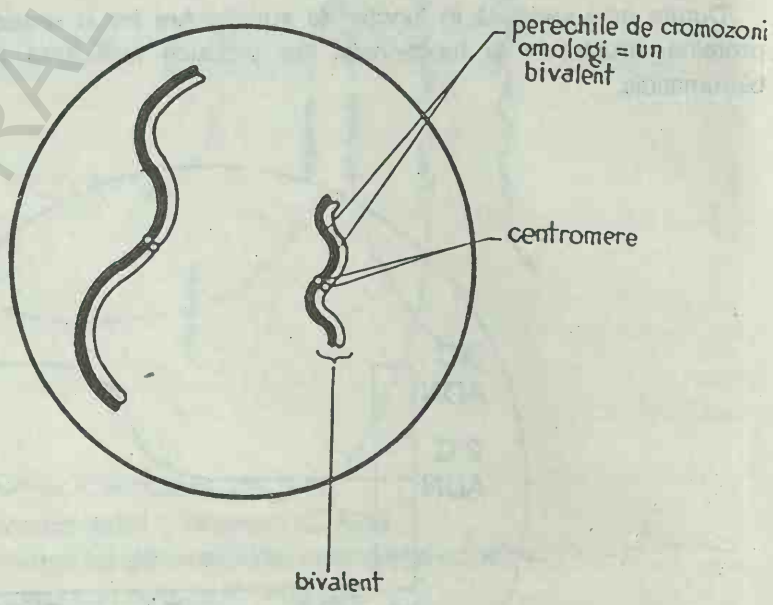
Cea mai lungă fază a meiozei primare. Cuprinde 5 stadii: leptoten, zigoten, pahiten, diploten, diakineză

a) Cromozomii se scurtează și devin vizibili. De-a lungul cromatidelor se observă cromomerele, regiuni unde materialul cromozomial este foarte condensat.



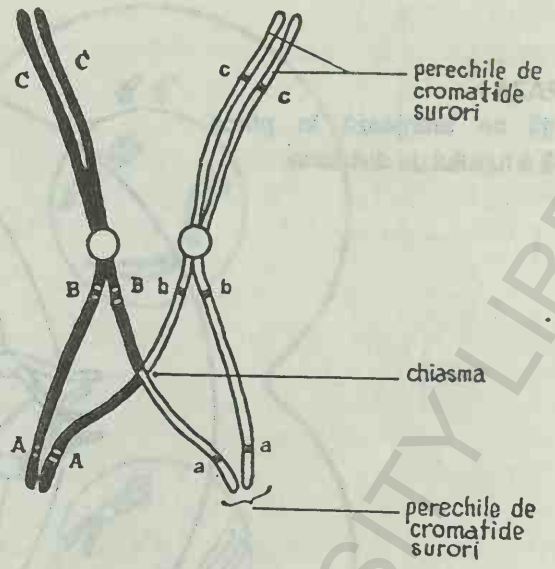
a) Profaza I timpurie

b) Formarea bivalenților prin unirea cromozomilor omologi pe toată lungimea lor. Procesul se numește "sinapsis". Un bivalent este format dintr-un cromozom matern (alb) și unul patern (negru)

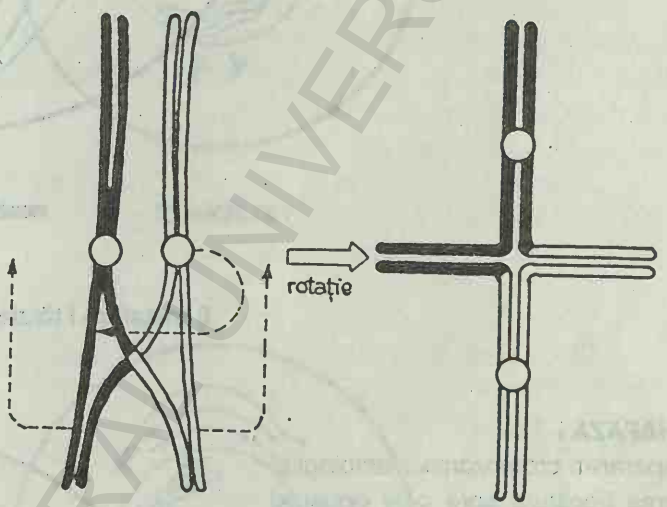


BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

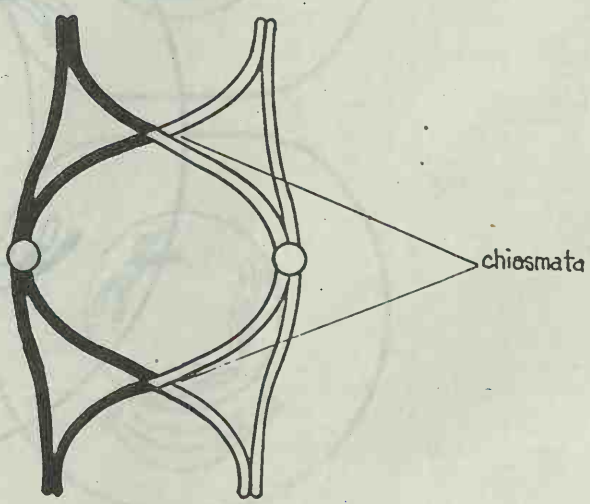
c) crossing-over în tipul profazei I



d) bivalent cu o singură chiasmă



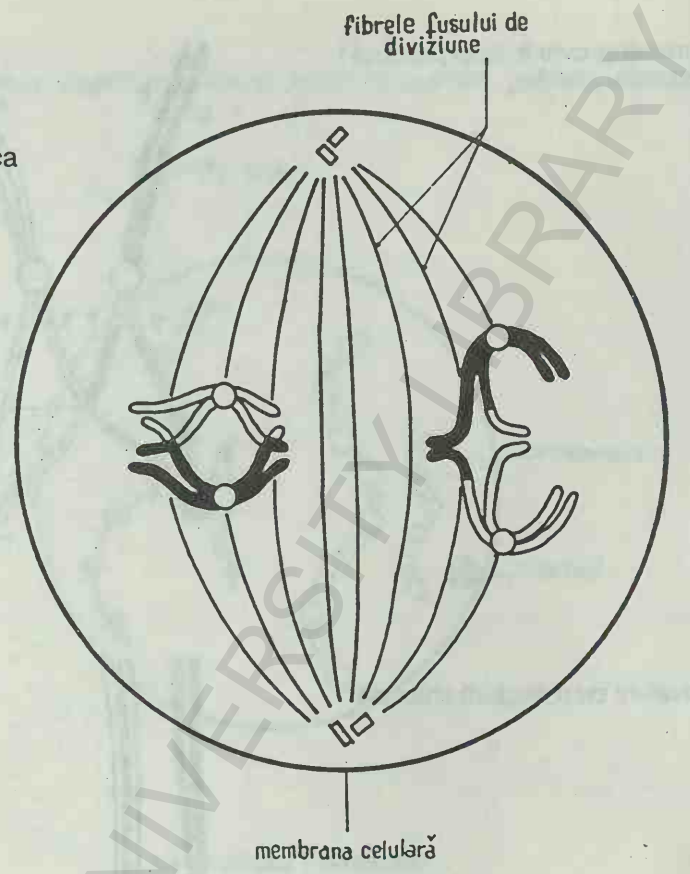
e) bivalent cu două chiasme



BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

METAFAZA I

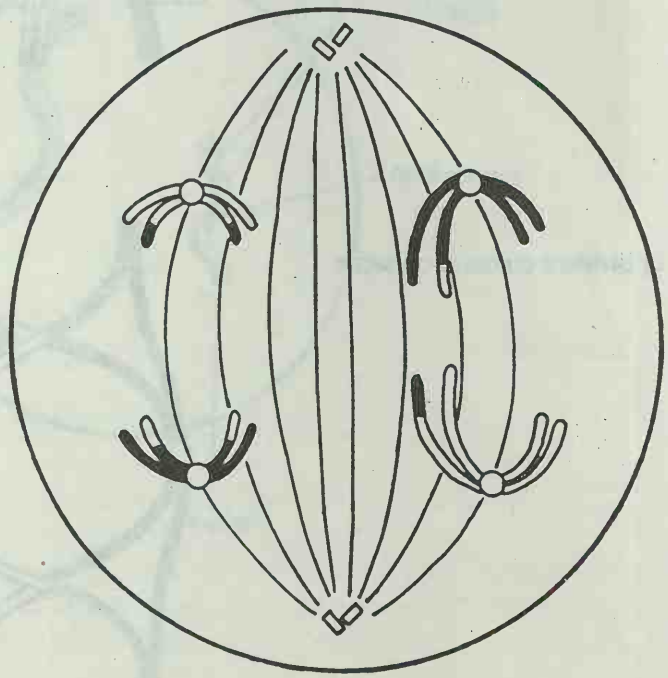
Bivalenții se aranjează în placa ecuatorială a fusului de diviziune



f) metafaza I târzie

ANAFAZA I

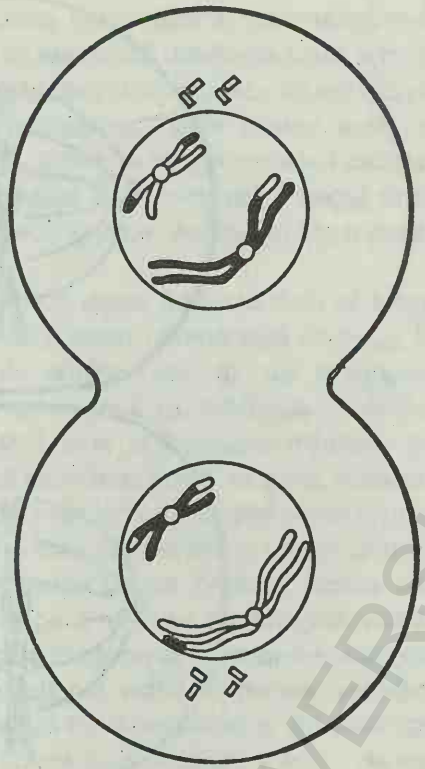
Separarea cromozomilor omologi și migrarea fiecăruia spre polii opuși ai fusului de diviziune. La fiecare pol apare un set haploid de cromozomi.



g) anafaza I

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

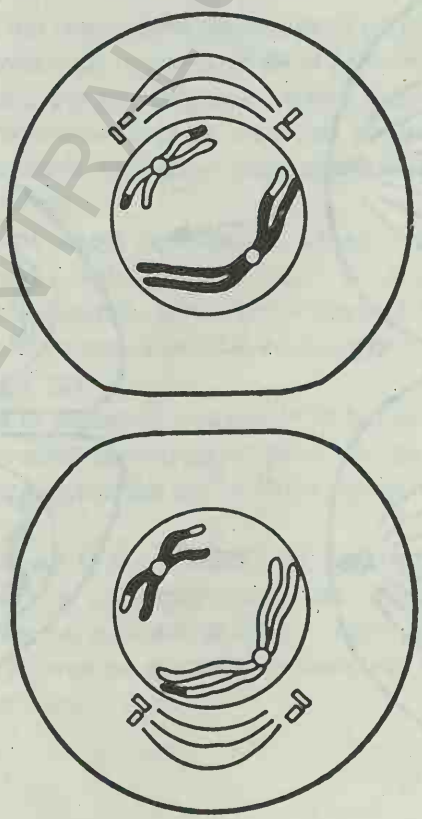
TELOFAZA I



h) telofaza I

INTERFAZA II
Nu are loc sinteza ADN

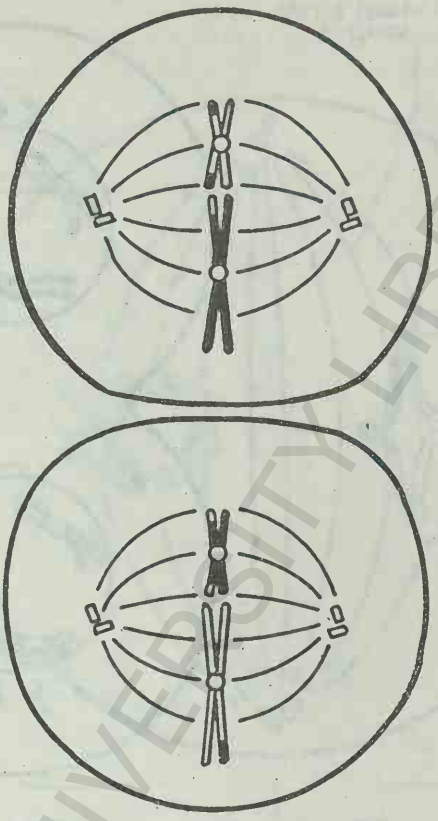
PROFAZA II



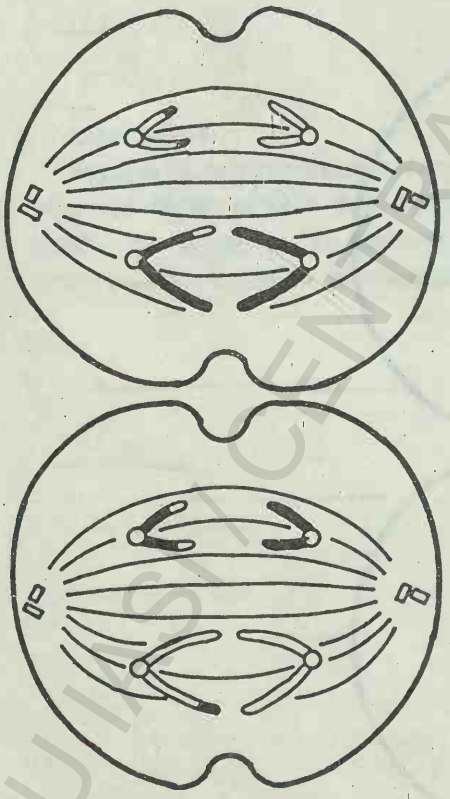
i) profaza II

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

METAFAZA II



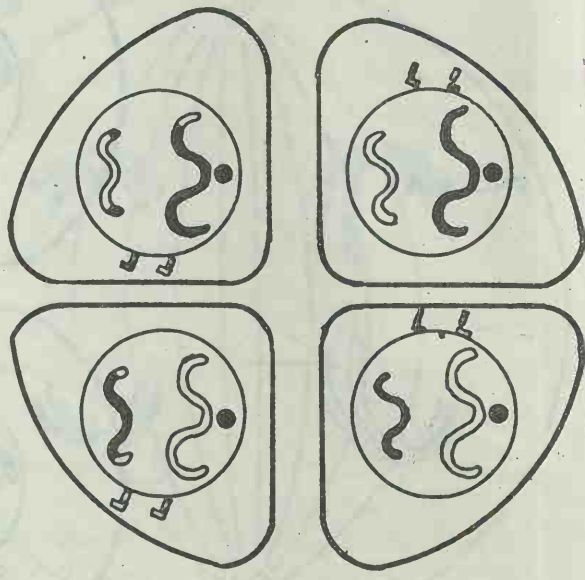
j) metafaza II



k) anafaza II

ANAFAZA II

Centromerii se divid, iar cromatidele surori se separă migrând spre polii opuși ai fusului.



l) telofaza II

TELOFAZA II

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mitoza durează o perioadă de timp relativ scurtă, caracterizându-se prin modificări sincrone citoplasmatice și nucleare, prin care se realizează distribuția egală a materialului genetic în cele două celule fiice. Compartimentul nuclear dispare și apar cromozomi individualizați.

Celula ou este prima celulă a organismului care începe acest ciclu celular, apoi în timpul dezvoltării embrionare, cele mai multe celule somatice continuă ciclul celular. Rezultatul diviziunilor mitotice succesive sunt celulele somatice care formează întregul organism. La organismul adult, multe celule deja diferențiate nu se mai pot divide; ele rămân într-o stare staționară în care cromatina este permanent în interfază.

La sfârșitul mitozei, fiecare celulă fiică poate fi văzută cum își începe propriul său ciclu celular având câte două copii ale fiecărui cromozom (cromozomii omologi, în care unul este de origine maternă și celălalt, perechea lui, de origine paternă), dar fiecare copie având câte o singură cromatidă (Fig.nr.21). În interfază, celula fiică își dublează materialul cromozomial păstrându-și constant numărul. Acesta se observă bine la începutul mitozei, când fiecare cromozom inițial monocromatidic este format din două cromatide surori. În acest moment celula are 46 de cromozomi bicromatidici, fiecare cromozom fiind format din cromatidele surori și un centromer unic. Din punct de vedere al informației genetice celula are 4 copii ale fiecărui cromozom care intră în mitoză. Folosirea termenului de „cromozom" este improprie pentru interfază pentru că, în nomenclatura citologică tradițională, prin cromozom se înțelege o entitate morfologică vizibilă numai în timpul diviziunii celulare. Din raționamente pur didactice folosirea termenului este valabilă și pentru interfază. În timpul mitozei, centromerul este duplicat funcțional, astfel că, fiecare cromatidă soră poate fi privită ca un cromozom. În timpul mitozei se formează fusul de diviziune, ale cărui fibre se întind fie de la un pol la celălalt al celulei fie leagă regiunea polară de cromozom. Punctul de legătură cu cromozomul este o zonă granulară densă, kinetocorul care se găsește în regiunea constricției primare (centromerul include și kinetocorul). Esența mitozei este aceea că, cromatidele surori sunt trase spre polii opuși ai celulei, astfel că, fiecare celulă fiică primește câte una din cromatidele surori ale unui cromozom. În final, fiecare celulă fiică are câte 46 de cromozomi monocromatidici.

În concluzie, prin mitoză se produc doi nuclei care au același număr de cromozomi ca și celula mamă. Acești cromozomi au derivat din cromozomii celulei mamă prin duplicarea lor, duplicare care are la bază mecanismul semiconservativ de replicare fidelă al ADN. Astfel, cromozomii au aceeași informație genetică ca și celula mamă. Celulele fiice sunt genetic identice între ele, dar și cu celula mamă și teoretic nici o variație a informației ereditare nu poate să apară în timpul mitozei. Mitoza asigură stabilitatea genetică a celulelor în cadrul populației celulare, explicând perpetuarea materialului genetic în cadrul unui organism.

Meioza este o formă de diviziune celulară caracteristică organismelor cu reproducere sexuată, care are drept scop reducerea numărului diploid de cromozomi (2n) la un număr haploid (n). Meioza sau gametogeneză este un proces continuu, convențional împărțit în faze, ținându-se cont de comportamentul cromozomilor pe tot parcursul ei. Meioza comportă două etape succesive, una reducțională și una ecuațională (Fig. nr. 22).

Meioza umană, spermatogeneza la bărbat și ovogeneza la femeie, are ca rezultat final celule sexuale, spermatozoidul și ovulul, caracterizate din punct de vedere genetic drept celule haploide cu câte 23 de cromozomi fiecare. Formarea gameților are loc în gonade și are ca punct de plecare celule germinale diploide.

În timpul fecundației, nucleii ovulului și spermatozoidului fuzionează și produc celula ou sau zigotul, care are un număr diploid de cromozomi, constant, caracteristic speciei (2n=46 de cromozomi) (Fig.nr.23). Dacă meioza nu ar fi existat, atunci prin fuzionarea celulelor sexuale numărul de cromozomi s-ar fi dublat cu fiecare generație succesivă și constanța informației genetice nu ar mai fi fost asigurată. Meioza previne acest lucru.

REPRODUCEREA SEXUATĂ

1.întâlnită numai la organisme diploide.
2.descendenții nu sunt identici cu părinții
3.meioza produce gameți (celule haploide)

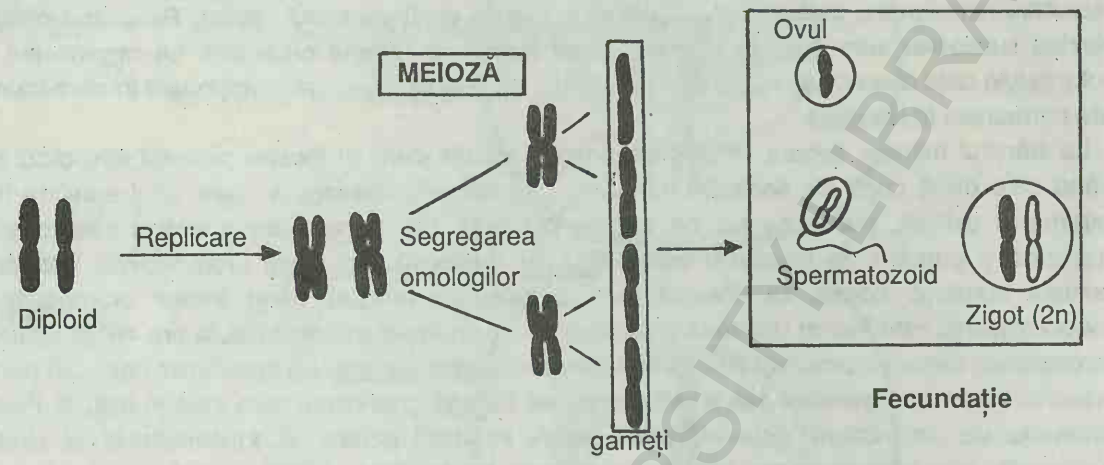


Fig.nr.23 Schema reproducerii sexuate

Mai pe scurt, meioza implică o singură duplicare a cromozomilor din celula-mamă urmată de două diviziuni nucleare și o citokineză. Astfel, o celulă-mamă poate forma 4 celule fiice haploide (Fig.nr.23).

În meioză are loc separarea cromozomilor omologi astfel încât un gamet are un singur cromozom din fecare pereche – fie cel matern, fie cel patern. Hazardul decide care trece într-o celulă fiică și care în cealaltă.

Meioza poate facilita asortarea independentă a cromozomilor și prin aceasta apariția variației genetice, adică, apariția de combinații noi de gene în celulele gametice. Aceasta duce la variația genotipului și deci a fenotipului descendenților rezultați în urma reproducerii sexuate. Așadar, mecanismele meiotice care implică participarea cromozomilor, contribuie la variabilitatea umană:

– reducerea numărului de cromozomi de la 2n la n separă cromozomii omologi și cromatidele surori astfel că, fiecare gamet are numai o cromatidă.

– orientarea bivalenților în placa ecuatorială a fusului de diviziune în metafaza I și a cromozomilor în metafaza II este aleatorie; separarea ulterioară a bivalenților în anafaza I și respectiv în anafaza II produce **asortarea independentă a cromozomilor materni și paterni în nucleii celulelor fiice** (Fig.nr.22). Acest principiu stă la baza legii a doua a lui Mendel (vezi ereditatea mendeliană).

– ca rezultat al chiasmelor (chiasmata) vizibile în profaza I a meiozei, are loc crossing-overul, adică, schimbul fizic reciproc de segmente cromatidice între cromozomii omologi rezultând cromatide recombinate (Fig.nr.22).

Este important de reținut că, evenimentele din timpul meiozei ce implică cromozomii reprezintă baza segregării caracterelor în ereditatea mendeliană.

La om, ca de altfel la toate mamiferele, cromozomii sexului intervin în mecanismul determinismului sexului: prezența unui cromozom Y în zigot induce masculinizarea organismului, în timp ce în absența lui apare feminizarea organismului. Genele plasate pe cromozomii sexului se transmit în descendență împreună cu ei, manifestând sex-linkaj.

În concluzie, cromozomii sunt purtători de informație genetică și reprezintă substratul continuității genetice între generații.

1.12. Cromozomi, gene și ADN

În lucrările sale Mendel susținea că, caracteristicile unui organism sunt determinate de unități ereditare numite elemente (factori) ereditare. Curând după descoperirea factorilor ereditari mendelieni și a principiilor de transmitere a lor la descendenți, termenul de factor ereditar a fost

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

înlocuit cu cel de genă (Johansen, 1909), definită drept determinant al unui caracter fenotipic. Studiile făcute la acea vreme asupra meiozei au arătat că fiecare celulă diploidă este alcătuită din două seturi de cromozomi (unul matern și unul patern), morfologic identice, iar gametul primește doar un cromozom din pereche inițială. Interpretarea experimentelor lui Mendel din prisma acestor observații a condus la concluzia că, transmiterea cromozomilor de la o generație la alta se realizează după un model asemănător transmiterii genelor.

Tabelul nr.9 – Similitudini între comportamentul cromozomilor în meioză și factorii mendelieni.

Meioză şi fecundaţie	Ipoteze mendeliene
celule diploide au cromozomi pereche (cromozomi omologi)	un caracter este controlat de o pereche de factori ereditari*
cromozomii omologi se separă în timpul meiozei	perechile de factori ereditari se separă la formarea gameţilor
fiecare gamet primeşte câte un cromozom din perechea iniţială	fiecare gamet primeşte câte unul din perechea de factori ereditari
numai nucleul spermatozoidului se uneşte cu nucleul ovulului	factorii se transmit de la o generaţie la alta ca unităţi discrete.
perechea de omologi se reface în urma fecundaţiei, fiecare gamet (matern şi patern) contribuind cu câte un cromozom din pereche	fiecare organism moşteneşte câte un factor ereditar de la fiecare părinte

* astăzi, factorii ereditari pereche sunt cunoscuți sub numele de gene alele; genele alele sunt forme alternative ale unei gene, care ocupă aceeași poziție (locus) pe cromozomii omologi și influențează același caracter fenotipic (Fig.nr.24).

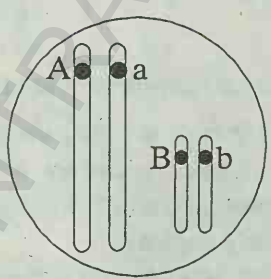


Fig. nr. 24 Schema unei celule cu două perechi de cromozomi omologi

(pe cromozomii omologi se găsesc gene alele reprezentate prin cercuri de culoare închisă: Aa și Bb)

Aceste observații au fundamentat teoria cromozomială a eredității, teorie care susține că genele sunt localizate pe cromozomi.

O serie de experimente pe plante sau animale au probat teoria cromozomială a eredității, dar rămăsese totuși o necunoscută: natura genei.

În concluzie, genele sunt localizate pe cromozomi într-o succesiune liniară și se transmit de la o generație la alta prin intermediul cromozomilor.

Natura genei

Inițial, s-a presupus că molecula biologică purtătoare a eredității este proteina. După descoperirea rolului ADN în ereditate și a structurii moleculare a ADN s-a sugerat că informația genetică care trece de la o generație la alta și care determină trăsăturile celului, ar putea fi înscrisă în secvența de baze a ADN. Ulterior, descifrarea codului genetic a adus o precizare, și anume: succesiunea liniară a

BUC CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

nucleotidelor din ADN determină succesiunea aminoacizilor din molecula proteică, aşadar, informaţia genetică este codificată în molecula ADN sub forma unor secvenţe de trei nucleotide (codon) ce determină un anumit aminoacid în molecula proteică. Rezultatelor acestor cercetări li s-au adăugat şi cele referitoare la succesiunea precisă a nucleotidelor din cadrul genei. Pe baza lor s-a putut defini noţiunea de genă. Din punct de vedere molecular, **gena** este o secvenţă de nucleotide din ADN implicată în sinteza unui lanţ polipeptidic.

Deci, gena este constituită din ADN, iar ADN-ul este organizat în nucleosomii fibrei de cromatină, structurată în cromozomi.

1.13.Structura moleculară a unei gene umane

Cea mai importantă caracteristică structurală a genelor umane nucleare (şi a tuturor eucariotelor) este organizarea discontinuă (gene întrerupte). Caracterul discontinuu al genei umane este dat de alternanţa de „exoni şi introni". Exonii (secvenţe exprimate) sunt regiuni ale genei ce se exprimă fenotipic şi conţin de obicei informaţia codificată. Intronii (secvenţe interpuse) sunt secvenţe de nucleotide ale genei care separă exonii între ei şi care iniţial sunt transcrise, ca ulterior să fie eliminate din produsul de transcripţie final (vezi expresia genică), fiind non-informaţionale.

În Fig.nr.25 este redată structura genelor alfa şi beta ale hemoglobinei umane.

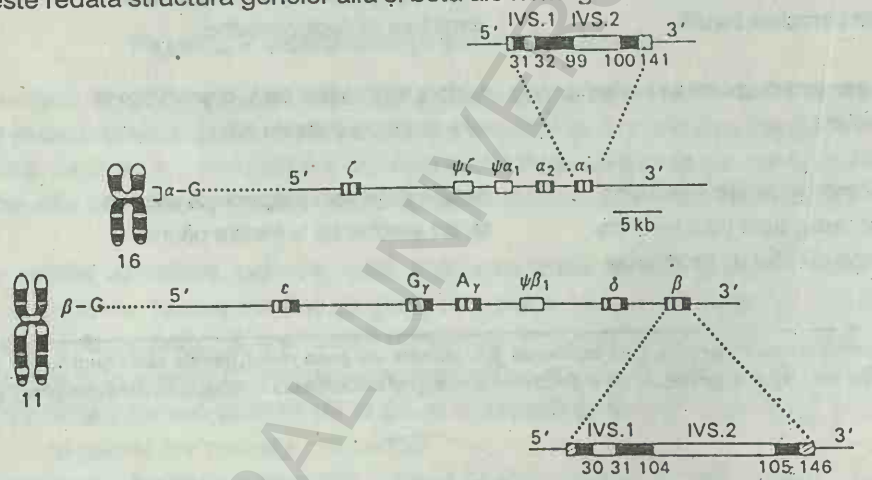


Fig.nr.25 Structura genelor umane alfa- şi beta- ale hemoglobinei.

Zonele închise la culoare reprezintă exonii, separaţi de ivs=intron sau *intervening sequences*; numerele de deasupra genei indică poziţiile de codificare a aminoacizilor din catena polipeptidică; zonele haşurate reprezintă locul de legare al Cap=7- metilguanina şi respectiv locul poliadenilării, implicate în transcripţia genei (vezi expresia genică).

Genele umane nucleare sunt separate între ele prin secvenţe de ADN intergenic (reprezentat de secvenţe Alu), care nu este transcris, şi s-ar părea că nu poate fi asociat vreunui fenotip individual.

Genele umane mitocondriale codifică proteine foarte importante cum ar fi citocromul b şi citocrom-oxidaza, implicate în metabolismul energetic al celulei. Analiza structurii acestor gene a arătat că sunt lipsite de introni iar ADN-ul intergenic este extrem de redus (multe gene sunt contigui, adică ultima bază a unei gene este urmată de prima bază a genei succesive; alte gene sunt suprapuse adică, ultima bază a unei gene este prima a celei următoare).

Trebuie adăugat că în marea lor majoritate genele umane sunt stabile, în sensul că-şi păstrează poziţia pe cromozom sau în genom. Totuşi, s-au evidenţiat **„elemente transpozabile" (transpozoni)** ce reprezintă secvenţe de ADN care îşi pot schimba spontan poziţia pe cromozom sau în genom, având posibilitatea să se integreze într-o nouă genă producând astfel, o mutaţie (orice modificare a secvenţei de nucleotide a unei gene). La om aceste elemente mobile de ADN sunt reprezentate de secvenţe Alu (vezi ADN-înalt repetitiv), dar funcţia lor nu este cunoscută.

Un fapt interesant de menţionat, este prezenţa „pseudogenelor". **Pseudogenele** sunt copii adiţionale apărute prin replicarea unor gene existente, care au acumulat mutaţii şi au devenit inactive

BCU "CAROL I" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

pe parcursul evoluției. La om au fost identificate pseudogene beta (plasate pe cromozomul 11 între genele gamma și delta ale globinei umane) și pseudogene alfa (localizate pe cromozomul 16 între genele epsilon și alfa ale globinei umane). Se notează cu litera grecească psi: psi beta și psi alfa (Fig.nr.26).

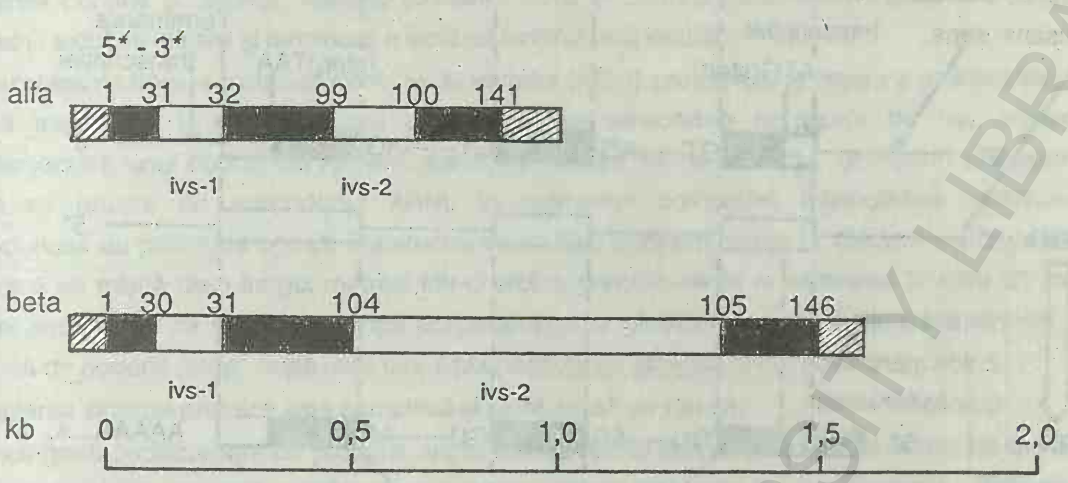


Fig.nr.26 Aranjarea genelor alfa- şi beta- ale globinei umane pe cromozomii 16 şi respectiv 11 (pseudogenele sunt marcate cu litera grecească Ψ)

1.13.Expresia genică (legătura genă-caracter)

Supraviețuirea și reproducerea fiecărei forme de viață este asigurată prin activitatea unei mari cantități de proteine diferite: enzime, proteine structurale, hormoni, proteine contractile, proteine receptor, proteine de transport, proteine de depozit, anticorpi sau proteine toxice. Organismele eucariote superioare (inclusiv omul) produc până la 100.000 de proteine diferite, proteinele fiind singurele molecule sintetizate direct de materialul ereditar. În procesul de dezvoltare fiecare organism sintetizează noi proteine necesare creșterii. Mai mult, pe tot parcursul vieții se resintetizează proteinele necesare asigurării schimbului proteic.

Fiecare organism uman are gene, deci molecule de ADN, ce conțin informația genetică pentru toate proteinele sintetizate pe parcursul vieții. Procesul de sinteză proteică, bazat pe informația genetică din gene, este numit expresie genică. Nu toate proteinele sunt sintetizate dintr-o dată și într-o cantitate nelimitată; sinteza proteică este adaptată cantitativ și calitativ necesităților organismului. Acest proces a fost numit controlul sau reglarea expresiei genei, proces determinat genetic.

În continuare redăm pe scurt procesul prin care informația genetică este transferată la nivel de caracter. Procesul de exprimare a genei nu este consecința unui raport direct între genă și caracter, ci între genă și caracter se stabilește o relație indirectă ce parcurge mai multe etape intermediare. În celulă fluxul informației genetice de la ADN la proteină(caracter) constă în succesiunea mecanismelor moleculare:

(a)transcrierea informației genetice din ADN în ARN;
(b)decodificarea mesajului genetic după regulile codului genetic;
(c)traducerea mesajului în secvența de aminoacizi a lanțului polipetidic.

În Fig.nr.27 este redată și comentată expresia genei beta a hemoglobinei umane.

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

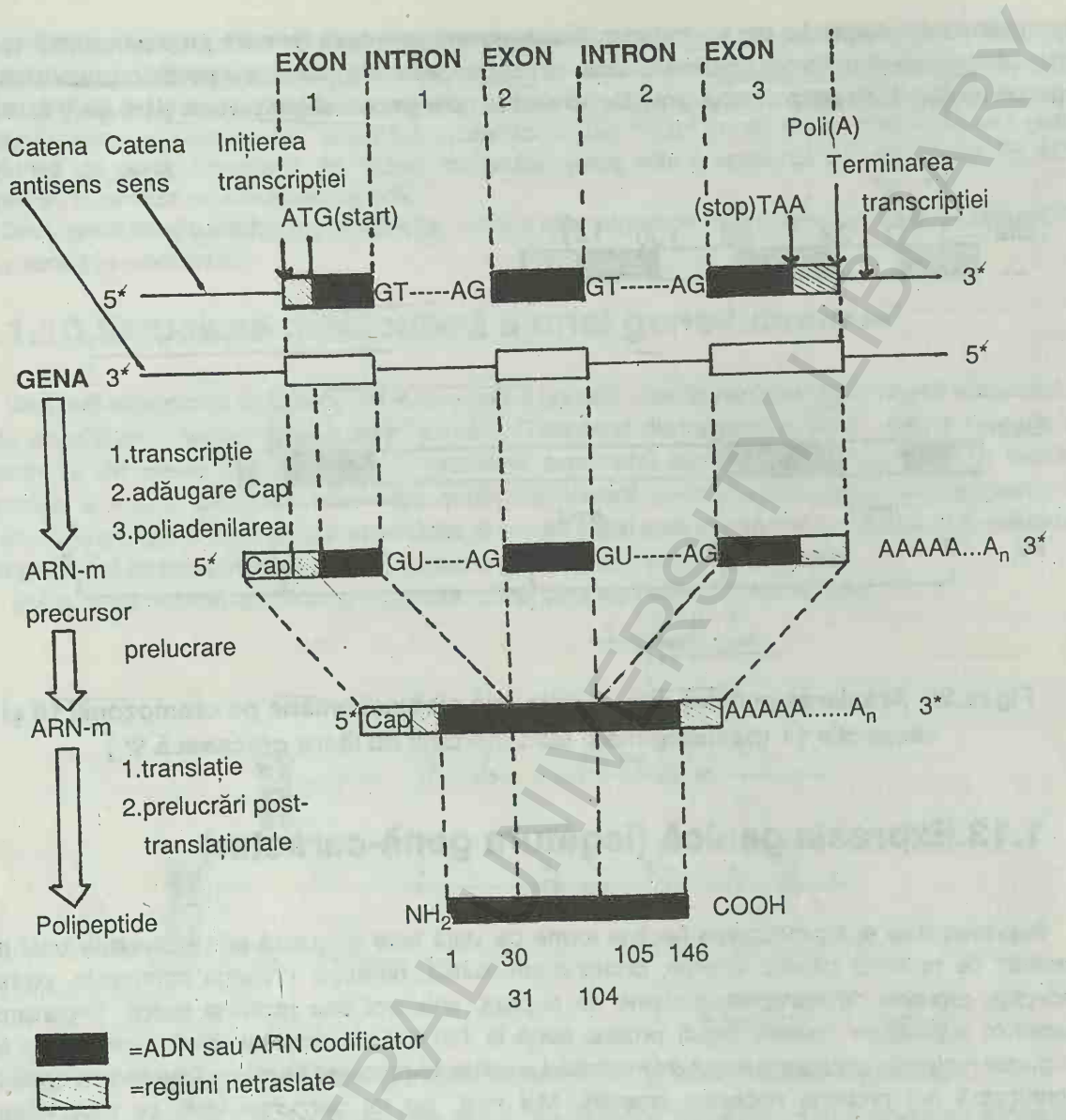


Fig.nr.27 Expresia genei umane beta a globinei

Cap = o nucleotidă particulară, modificată, numită 7-metilguanina care se adaugă la capătul 5' al lanțului ARN în creștere pentru a favoriza legarea ARN-m la ribozomi (sediul sintezei proteice);

Poliadenilare = adăugarea unei secvențe de 200 adenozine la capătul 3' al ARN, oferind stabilitate ARN-m în timpul trecerii din nucleu în citoplasmă;

Prelucrare = din ARN-m precursor se elimină prin decupare intronii, iar extremitățile exonilor sunt unite cap-la-cap (splicing);

Prelucrări post-translaționale = totalitatea modificărilor survenite în lanțurile polipeptidice sintetizate cu scopul de a forma proteine mature, funcționale ce participă la edificarea caracterelor fenotipice;

GT și AG = secvențe ce marchează începutul și sfârșitul unui intron reprezentând locul de decupare al acestora din ARN-m.

Gena β a globinei umane se exprimă în eritrocite. În procesul de exprimare a genei β informația genetică este purtată din nucleu în citoplasmă de către ARNm care joacă rol de matriță în procesul de sinteză proteică. Inițial, acest ARNm este transcriptul complet al unei gene β și conține atât exonii cât și intronii acesteia. Înainte de a părăsi nucleul, din transcriptul inițial sunt excizați intronii iar exonii

BCU CLUJ - CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

sunt uniți între ei; apare ARNm matur care migrează în citoplasmă. ARN-ului mesager ajuns în citoplasmă i se atașează polisomii (grupuri de ribozomi ce conțin ARNr și proteine ribozomale). ARNm matur are codificată secvența exactă a ordonării aminoacizilor în lanțul polipeptidic. De asemenea conține și „startul" specific (codonul AUG) și codonii „stop" (UAA, UAG și UGA), care determină locul de inițiere și terminare a sintezei lanțului polipeptidic.

În citoplasmă fiecare moleculă de ARN de transfer (ARNt) are un loc de legare a aminoacidului pe care îl transportă la locul sintezei proteice și un anticodon (secvență de trei nucleotide complementară unui codon din ARNm). Astfel, ARNm are rol de matriță – un codon particular din ARNm se unește cu anticodonul ARNt, în momentul combinării nucleotidele codonului și anticodonului au polaritate opusă; împerecherea se face conform regulii lui Crick: A cu U și G cu C. Ribozomii se mișcă de-a lungul matriței într-o ordine precisă, de la extremitatea 5' spre 3', legând între ei aminoacizii ce vor forma lanțul polipeptidic β al globinei umane. Terminarea sintezei este anunțată de codonii „stop" după care lanțul polipeptidic se eliberează din ribozom.

Reglarea sintezei proteice este complexă și neînțeleasă pe deplin.

Orice genă codificatoare de proteine are secvențe scurte de nucleotide ADN localizate la capătul 5', înaintea primei secvențe codificatoare a genei; aceste secvențe numite elemente reglatorii sunt implicate în reglarea transcripției genei căreia aparțin. Elementele reglatorii adiacente situsului de inițiere a transcripției formează promotorul genei; ARN-polimeraza se leagă de promotor și inițiază transcripția.

Genele care sunt activ transcrise, fie în toate celulele somatice (de exemplu, histonele), fie doar în celule specifice (β-globina), au întotdeauna o secvență de nucleotide TATA-box în promotorul lor. Acest element al promotorului genei, deseori TATAAA sau o variantă asemănătoare, în mod normal este situat cu 30 nucleotide (–30) înaintea startului transcripției, având rol în inițierea transcripției. Totuși, nu toate genele structurale umane au această secvență. Uneori pot apărea secvențe bogate în GC de tipul 5'-GGGCGG-3'. Promotorul genei mai poate include și alte elemente reglatorii cum ar fi: CAAT-box situat cu 80 nucleotide înaintea startului transcripției și CAT-box plasat la –90, elemente implicate în realizarea unei transcripții eficiente cantitativ și respectiv în stimularea transcripției (fig. 27'). În apropierea genei structurale sau uneori chiar în cadrul ei pot exista secvențe de nucleotide care stimulează transcripția (enhancer) sau o suprimă (silencer). Poziția și orientarea nu sunt critice pentru funcționarea lor, dar dacă sunt afectate de deleții pot apărea erori de transcripție. De exemplu, deleția stimulatorului (enhancer) genei β a globinei umane determină o inactivare a acesteia și determină apariția β-talasemiei.

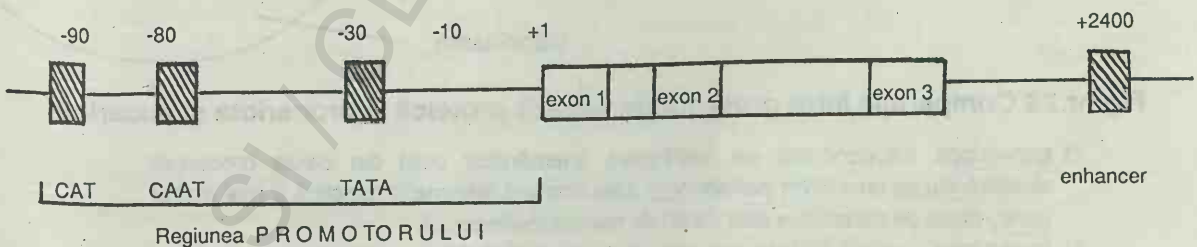


Fig. nr. 27' – Elementele promotorului genei β a globinei umane

– fiecare element al promotorului are o funcție specifică în transcripție;

– secvențele ADN situate între elementele promotorului nu sunt importante pentru transcripție;

– factorii de transcripție (proteine specifice necesare inițierii transcripției) se leagă de elementele promotorului în momenul transcrierii genei.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Post-transcripțional au loc procese de prelucrare a transcriptului ARN primar care constau în adăugarea la capătul 5' al transcriptului primar a 7-metilguaninei (capping), poliadelinarea sau adăugarea la capătul 3' al transcriptului primar a aproximativ 200 de adenozine și eliminarea prin decupare a intronilor din ARNm precursor unindu-se cap-la-cap exonii (splicing).

S-a observat că multe gene umane au mărimi diferite ale transcriptului ARN ca rezultat al folosirii diferențiate a secvențelor alternative ale promotorului, al situsurilor alternative ale poliadelinării sau semnalelor alternative ale „splicing"-ului. Astfel apar forme alternative ale aceleiași proteine ce pot fi specifice unui țesut și pot funcționa diferit. De exemplu, gena distrofinei umane are doi promotori diferiți în funcție de tipul de țesut unde se exprimă: în țesutul cerebral promotorul inițiază transcripția la 90 de nucleotide înaintea promotorului din țesutul muscular; așadar, primul exon al ARNm precursor al distrofinei din creier este diferit de cel din mușchi.

Maturarea multor polipeptide umane, cum ar fi proteinele plasmatice, hormoni, neuropeptide și factori de creștere, necesită un clivaj proteolitic post-translațional al polipeptidului precursor. În urma acestor prelucrări apar mai multe lanțuri polipeptidice funcționale.

În Fig.nr.28 este redată o schemă comparativă a procesului de sinteză proteică la procariote (Pk) și eucariote (Ek), din care reiese că la eucariote se sintetizează mai întâi un ARN-m precursor care copiază informația genetică a unei singure gene (monocistronic), care este apoi prelucrat și transportat din nucleu în citoplasmă pentru a putea începe translația.

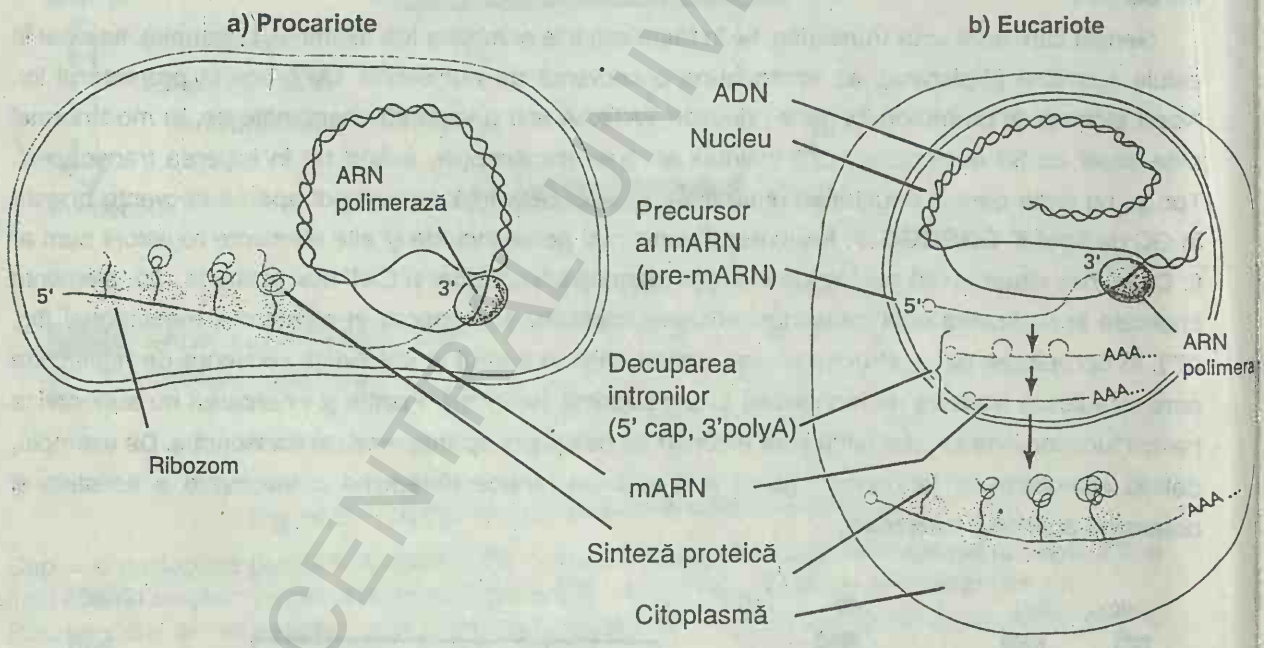


Fig.nr.28 Comparație între procesul de sinteză proteică la procariote şi eucariote

- transcripţia mitocondrială se desfăşoară asemănător celei din celula procariotă sintetizându-se un ARNm policistronic care copiază informaţia genetică a mai multor gene; viteza de transcriere este de 60 de nucleotide/secundă.
- transcripţia nucleară se face mai lent, viteza fiind de 5–30 nucleotide/secundă, pentru că ADN nuclear este complexat cu histone; se sintetizează un ARNm monocistronic care conţine mesajul genetic al unei singure gene.
- în ambele cazuri pot apărea erori de copiere ale mesajului genetic care nu se corectează dar nici nu sunt importante pentru că nu sunt ereditare dacă le comparăm cu erorile de replicare ale ADN.
- translaţia mitocondrială este sincronă cu transcripţia; translaţia nucleară nu se suprapune în timp cu transcripţia.

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Bibliografie

1.Alberts B., Dennis B., Lewis J. et al : Molecular biology of the cell. Garland, London, 566-626, 1989
2.Antohi St., Gavrilă L.: Progrese în genetica moleculară, Ed.St.și Encicl., București, 151-181, 1981.
3.Chieffi G. : Biologia, Antonio Delfino Ed.., Roma, 180-188, 214-322, 1994.
4.Emery R.T.:Elements of medical genetics, Churchill Living Stone, Edinbourg, 11-27, 1992.
5.Gardner E.J. : Principles of Genetics, John Wiley&Son, Inc. 1991.
6.Gelerter T.D., Collins F.S. :Principles of Medical Genetics, Williams&Wilkins, Baltimore, 69-97, 1990.
7.Hartl D.L.:Basic Genetics, 2nd Ed., Jones and Bartlett Publish., Boston, 121-143, 1990.
8.Lewin B.: Genes V, Oxford University Press, Oxford-N.Y.-Tokyo, 631-844, 1994.
9.Mange.A.P., Mange E.Johansen : Genetics:Human Aspects, 2nd Ed., Sinauer Ass. Inc, 123-135, 1990.
10.Maximilian C., Ioan D.M.: Dicționar enciclopedic de genetică, Ed.St. și Encicl., București, 1984.
11.Nora J.J., Fraser C.F.: Medical Genetics, 4th ed., Lea&Febiger, London, 3-95, 1994.
12.Russel P.J.: Fundamentals of genetics, Harper Collins College Publish., 50-72, 1994
13.Strachan T.: The Human Genome, Bios Scientific, Oxford, 1-26, 1992
14.Vogel F., Motulsky A.G.:Human Genetics, 2nd ed., McGraw-Hill, 20-40, 1988.
15.WatsonJ.D., Hopkins N.H.: Molecular Biology of the Cell, 4th ed., Benjamin/Cummings, 1988.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul 2

Ereditatea mendeliană sau monogenică

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În cadrul unei populații umane printr-o singură privire se poate distinge o variație evidentă între indivizi, deși toți aparțin speciei umane. Diferențele constau în ceea ce privește culoarea ochilor, talia, culoarea părului, greutatea etc. În cadrul fiecărei specii există diferențe individuale care se transmit de la o generație la alta, dar care nu modifică trăsăturile caracteristice speciei. Diferențele dintre indivizi sunt rezultatul modificărilor survenite în secvența de nucleotide a ADN, care constituie genele lor. Genele determină structura, funcția și dezvoltarea unui organism. Astfel că, informația genetică codificată în ADN este responsabilă de variația individuală, dar și de diferențele dintre specii.

Pentru a înțelege cum genele se pot transmite de la părinte la copil, de-a lungul generațiilor, vom începe prin a studia legile lui Mendel (1822-1884, călugăr austriac), considerat părintele geneticii, cel care a descoperit principiile de bază ale transmiterii ereditare a caracterelor.

2.1.Genotip și fenotip

Înainte de a începe studiul eredității mendeliene trebuie făcută distincția clară între constituția genetică a unui individ uman și aspectul său fizic.

Caracterele unui individ care se transmit de la o generație la alta se numesc caractere ereditare. Aceste caractere sunt sub controlul segmentelor de ADN, numite gene. Constituția genetică a unui individ se numește **genotip**, iar exprimarea fizică a acestei constituții se numește **fenotip**.

Genele pe care un individ le are în genotipul său crează potențialul pentru dezvoltarea unui anumit caracter fenotipic. Potențialul poate da diverse manifestări fenotipice în funcție de interacțiunea dintre gene și produsul lor dar și sub influența factorilor de mediu (Fig.nr.29).

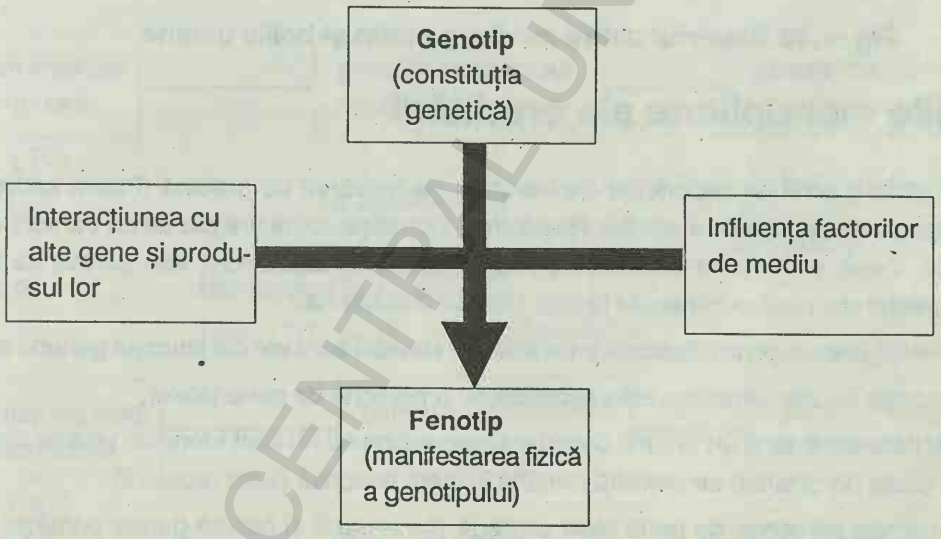


Fig.nr.29 Relația genotip-fenotip

De exemplu, greutatea unui individ este determinată de mai multe gene, dar poate fi influențată de factori externi (nutriția) și interni (efectul hormonilor în perioada pubertății). Deseori, se spune despre un copil „este înalt ca și tatăl lui", dar aceasta nu este o explicație genetică. Copilul poate fi înalt pentru că au existat condiții de mediu (regim nutrițional excelent) care a interacționat cu potențialul genetic al înălțimii.

Se poate spune că din cauza factorilor de mediu, indivizi cu genotipuri identice (gemenii monozigoți) pot avea fenotipuri diferite. Studiile au arătat că gemeni monozigoți crescuți în condiții diferite se

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

deosebeau fenotipic mult mai mult decât cei crescuți în condiții similare. În alte situații indivizi cu fenotipuri identice pot avea genotipuri diferite. Aceste exemple vor să atragă atenția asupra faptului că :

1.genele sunt doar începutul în determinarea structurală și funcțională a unui fenotip;

2.drumul până la apariția fenotipului matur este lung și implică interacțiunea multor căi biochimice.

Pentru o înțelegere mai corectă a relației genotip-fenotip trebuie precizat că, contribuția genei(lor) și a mediului la exprimarea unui fenotip poate fi variabilă. În unele situații influența mediului este decisivă, alteori contribuția mediului este inexistentă. Aceste relații sunt valabile atât pentru fenotipurile umane normale, cât și pentru cele patologice. Patologia umană are nevoie de aceste date pentru un tratament și o profilaxie corectă.

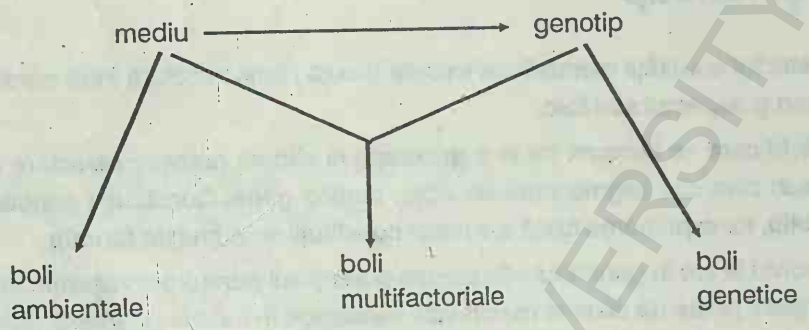


Fig.nr.30 Raportul dintre mediu, genotip şi bolile umane

2.2.Legile mendeliene ale eredității

Mendel a realizat o serie de experiențe de hibridare pe mazărea de grădină (Pisum sativum) cu scopul de a observa mecanismele eredității. Rezultatele încrucișărilor dintre plante cu caractere fenotipice diferite ca, forma și culoarea bobului, înălțimea plantei, culoarea florii, i-au permis să explice transmiterea caracterelor de la o generație la alta. Mendel a arătat că :

(termenii genetici utilizați pentru redarea ipotezelor lui Mendel sunt cei din limbajul genetic actual)

1.Fiecare caracter al unui organism este controlat de o pereche de gene (alele).

2.Când alele care determină un anumit caracter al organismului nu sunt identice, una se poate exprima fenotipic (alela dominantă) iar cealaltă rămâne în stare ascunsă (alela recesivă).

3.În timpul meiozei perechea de gene alele segregă (se separă) și fiecare gamet primește câte o genă din perechea inițială (**principiul segregării sau legea purității gameților**).

4.În timpul meiozei, fiecare gamet poate primi câte o genă din fiecare pereche de gene alele, formându-se în gameți combinații aleatorii de gene (**principiul segregării și asortării independente**).

5.Fiecare alelă se transmite de la o generație la alta ca o unitate discretă.

6.Pentru un caracter dat, organismul are două alele, una de origine maternă și una de origine paternă.

Redăm schematic în Fig.nr.31 concluziile experimentelor lui Mendel.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1.Principiul segregării genelor alele în gameţi.

Organism diploid, cu o pereche de gene alele pentru un anumit caracter.

(a) alele identice, organismul este numit homozigot, și se notează TT sau T/T. Fenotipic este T. În urma meiozei se vor produce gameții T și T.

(b) alele diferite, organismul este numit heterozigot, și se notează Tt sau T/t. Fenotipic este T. În urma meiozei se vor produce gameții T și t.

2.Principiul segregării şi asortării independente a genelor alele în gameţi.

Organism diploid, cu două perechi de gene alele pentru două caracter diferite.

(a) alelele sunt identice în cadrul fiecărui caracter, organismul este dublu homozigot, genotipic TT și UU. Fenotipic este TU. În urma meiozei se vor produce gameții TU și TU.

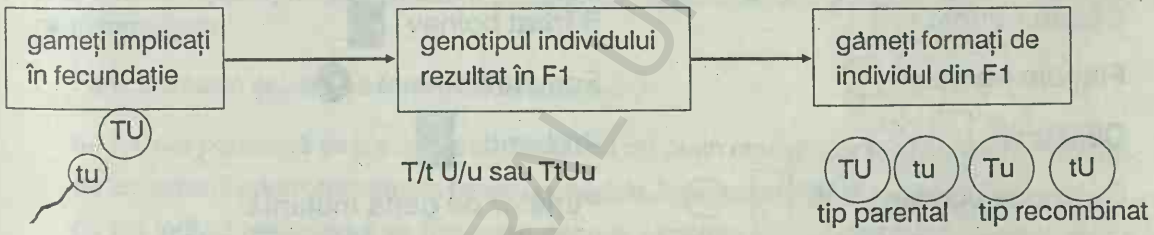
(b) alelele sunt diferite în cadrul fiecărui caracter, organismul este dublu heterozigot, genotipic Tt și Uu. Fenotipic este TU. În urma meiozei se vor produce gameții TU, tu și Tu, tU.

Fig.nr.31Principiile lui Mendel

Generația parentală (P): mama și tatăl se deosebesc prin două caractere.

Cazul 1 Mama: T/T și U/U – ovule TU

Tata : t/t și u/u – spermatozoizi tu



Cazul 2 Mama: t/t și U/U – ovule tU

Tata : T/T și u/u – spermatozoizi Tu

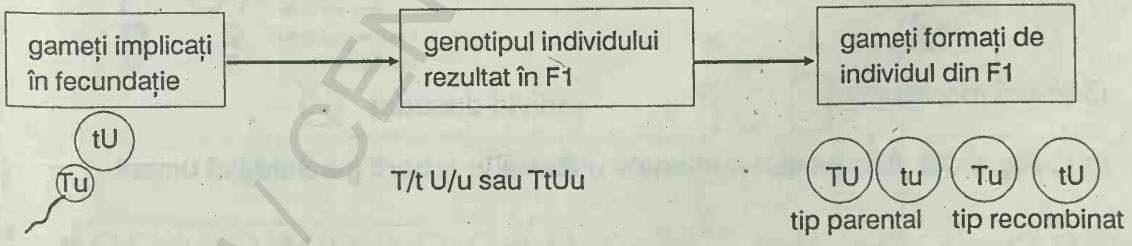


Fig.nr.32 Reprezentarea schematică a princiilor lui Mendel

(F1 = prima generație care rezultă din generația parentală;
F este prima literă a cuvântului filiație = descendență)

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Legilor lui Mendel li s-a acordat puțină atenție la vremea respectivă. După redescoperirea legilor lui Mendel la animale și în urma cercetărilor asupra mitozei și meiozei, geneticienii au arătat că la toate eucariotele cu reproducere sexuată, inclusiv omul, transmiterea caracterelor se supune acelorași legi.

Caracterul condiționat de o singură genă sau de o pereche de gene se numește caracter monogenic. Caracterele monogenice se transmit în conformitate cu legile lui Mendel, motiv pentru care ereditatea mendeliană se numește și ereditate monogenică. La om au fost identificate 5710 condiții ereditare mendeliene (McKusick, 1992), din care 3307 loci sunt siguri și 2403 loci sunt probabili; nu toți locii reprezintă cauza unor boli umane.

Mai trebuie precizat că transmiterea mendeliană dominantă sau recesivă poate fi simulată fenotipic în unele cazuri de ereditatea multifactorială, aberații cromozomiale de structură, infecțiile congenitale (virusul rubeolei, virusul citomegalic, toxoplasmoza) sau ingerarea de substanțe teratogene de către viitoarea mamă. Din acest motiv, în cazul în care un caracter uman este considerat a fi ereditar se impun studii familiale și analiza segregării cu scopul de a stabili modul de transmitere al acelui caracter.

2.3.Studiile familiale și analiza segregării

Studiile familiale reprezintă cea mai veche metodă de investigare în genetica umană, pentru că la om nu există posibilitatea încrucișărilor experimentale. În aceste condiții, modul de transmitere al unui caracter normal sau patologic, de la o generație la alta poate fi urmărit în cadrul familiilor care prezintă acel caracter. Un caracter este considerat familial în cazul în care este observat la mai mulți membrii ai aceleiași familii. Caracterul familial poate fi condiționat genetic, dar uneori și de factori de mediu similari și repetitivi.

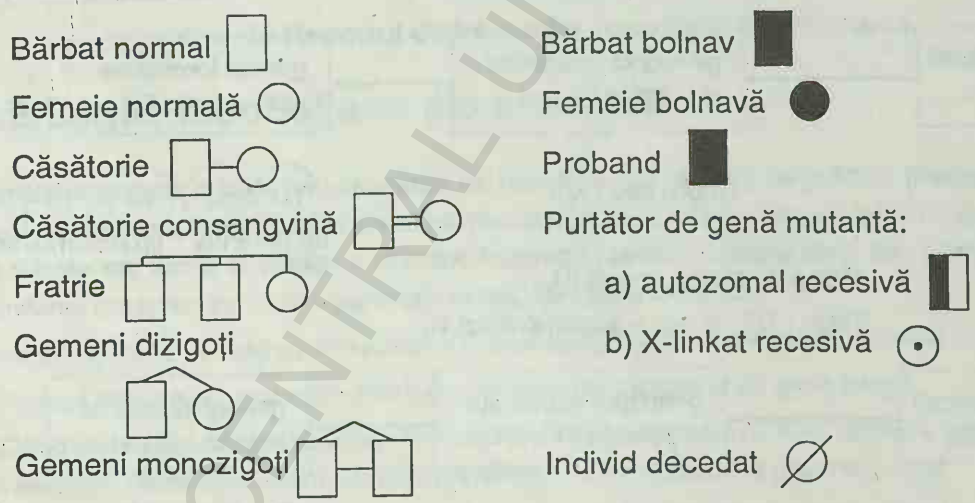


Fig.nr.33 Semne convenționale utilizate în arborii genealogici umani

Pentru stabilirea naturii ereditare a unui caracter trebuie analizat în primul rând transmiterea genealogică a acelui caracter. Plecând de la cazul primar, **probandul**, în cadrul anchetei familiale se examinează toți membrii familiei în linie directă, verticală (bunici, părinți, copii, nepoți, etc.) și în linie colaterală, orizontală (frații și surorile probandului, fratria părinților, fratria bunicilor precum și descendenții acestora), în vederea realizării arborelui genealogic. **Arborele genealogic** este o reprezentare grafică, folosind semne convenționale, a datelor obținute din ancheta familială. Analiza arborelui genealogic poate oferi date despre ereditatea caracterului și a modului său de transmitere. Un caracter care este observat pe linie verticală, cu indivizi de sex feminin și masculin care prezintă acel caracter , este mai mult ca sigur un caracter autozomal dominant. Un caracter observat pe linie orizontală

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

printre frații și surorile care apar în urma unei căsătorii consangvine, este posibil a fi autozomal recesiv. Un caracter observat numai la indivizii de sex masculin care provin din părinți normali, sugerează o ereditate X-linkat recesivă. În cazul unui caracter izolat este dificil de stabilit modul de transmitere, mai ales dacă acel caracter este rar iar indivizii mor înainte de maturitatea sexuală.

Compararea datelor observate în studiile familiale cu cele obținute teoretic în acord cu modul de transmitere propus, se numește **analiza segregării**. Analiza segregării se poate face prin aplicarea unor teste matematice variate. Orice analiză a segregării poate fi complicată de : numărul mic de familii investigate, diagnosticul incorect, penetranța incompletă, expresivitatea variabilă, heterogenitatea genetică.

2.4.Ereditatea autozomală

Un caracter care este determinat de o genă plasată pe un cromozom autozom se spune că se transmite autozomal și se poate exprima fenotipic dominant sau recesiv. Astfel, ereditatea autozomală poate fi : dominantă sau recesivă. Dominanța și recesivitatea sunt un concept arbitrar care se referă numai la manifestarea fenotipică a genei, nu și la activitatea ei primară.

Ereditatea autozomal dominantă

Ereditatea autozomală este expresia unei singure gene autozomale în formă heterozigotă sau homozigotă. Dacă este vorba de o genă mutantă, aceasta se va exprima numai în formă heterozigotă pentru că genele mutante dominante sunt foarte rare, și este extrem de dificil să găsești asemenea indivizi homozigoți. Mai mult, se pare că expresia fenotipică a genelor mutante dominante este atât de severă, încât selecția tinde să scadă frecvența lor în populație .

Astfel, indivizii mutanți homozigoți fie sunt inapți pentru reproducere, fie le este compromisă supraviețuirea. Așadar, pentru caractere autozomale dominante rare, persoanele afectate sunt totdeauna heterozigote.

Particularitățile eredității autozomal dominante:

(a) fiecare persoană ce prezintă caracterul are cel puțin unul din părinți cu același caracter;

(b) caracterul apare constant la fiecare generație, în linie verticală (Fig.nr.34);

(c) un individ heterozigot va transmite gena la jumătate din descendenții lui, indiferent de sexul acestora.

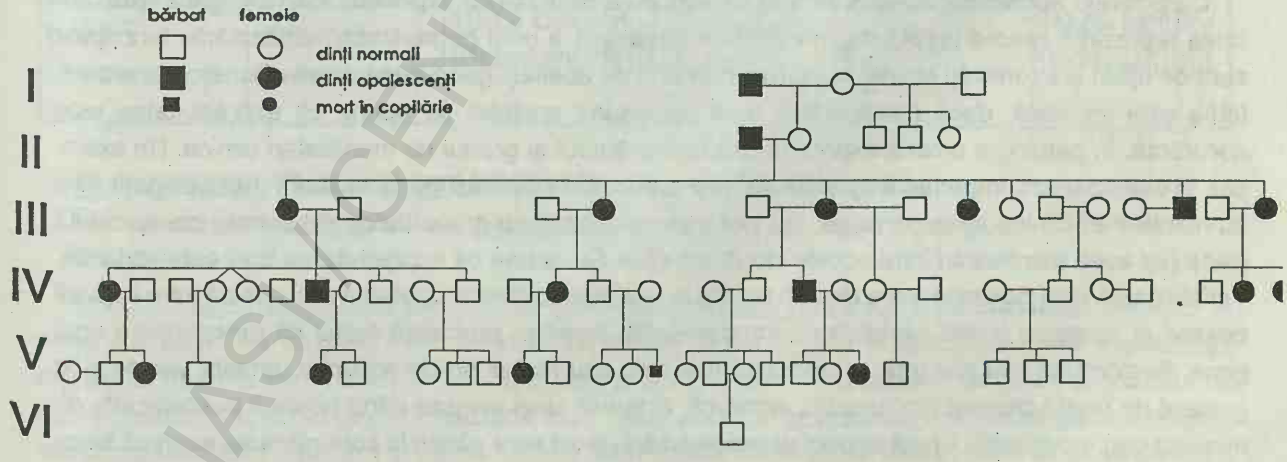


Fig.nr.34 Arborele genealogic al unui caracter patologic autozomal dominant: dentinogeneza imperfectă (dentină opalescentă).

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Există și excepții de la aceste reguli. De exemplu, spontan, caracterul poate să apară într-o generație, deși nici unul din ascendenți nu-l prezenta, Pot fi aduse mai multe explicații : paternitate nelegitimă, sau unul dintre părinți prezintă gena dar exprimarea ei fenotipică este discretă fiind nedetectabilă, sau, cel mai probabil, caracterul se datorează unei „noi mutații" (modificarea secvenței de nucleotide a unei gene). Factorii care produc astfel de mutații sunt puțin cunoscuți. Totuși, pentru anumite boli autozomal dominante umane (acondroplazia, sindromul Apert, sindromul Marfan), apare clar că un factor predispozant în apariția noilor mutații este vârsta paternă înaintată (peste 40 de ani).

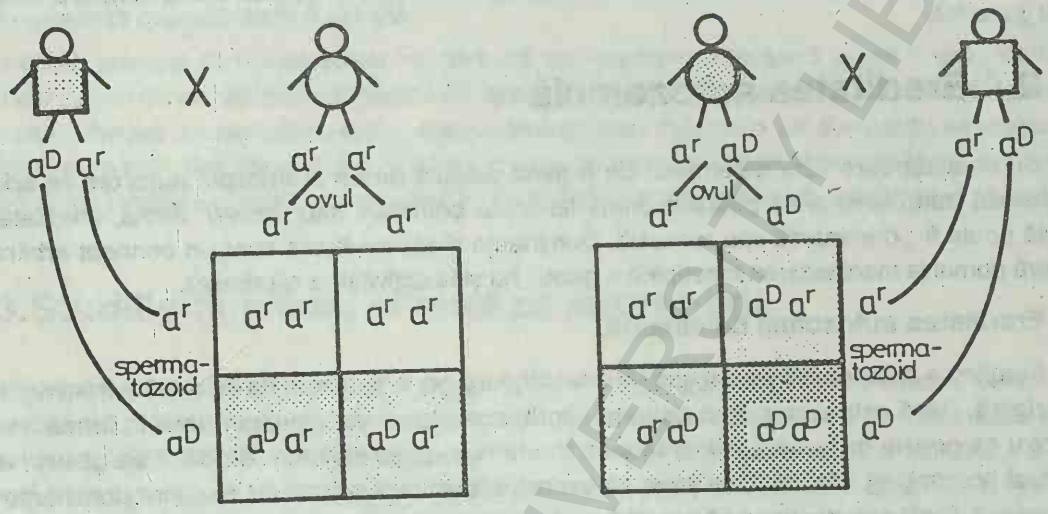


Fig.nr.35 Segregarea unei gene autozomal dominante în cazul căsătoriei între doi heterozigoți bolnavi (dreapta) şi a unui homozigot normal cu un heterozigot bolnav (stânga)

Se cunosc multe caractere umane autozomal dominante normale (caracterul de gustător PTC determinat de gena G plasată pe cromozomul 7 sau caracterul de secretor salivar determinat de gena Se plasată pe cromozomul 19) sau patologice (boli autozomal dominante ca: acondroplazia, osteogeneza imperfectă, distrofia miotonică, polipoza intestinală, neurofibromatoza, retinoblastoma etc.). În catalogul lui V.McKusick, care constituie cea mai completă sursă de referință sunt catalogate 2470 condiții ereditare autozomal dominante certe și 1241 probabile, ceea ce reprezintă 64,9% din totalul caracterelor monogenice umane.

Caracterele autozomal dominante tind să aibă o variabilitate de exprimare foarte largă. **Expresivitatea** reprezintă gradul și tipul de manifestare fenotipică a unei gene. Dacă manifestările fenotipice sunt de tipuri și intensități diferite la indivizi purtători de aceeași genă mutantă se spune că expresivitatea este variabilă, dacă manifestările sunt totdeauna aceleași se spune că expresivitatea este constantă. În patologia umană expresivitatea exprimă tipul și gradul de manifestari clinice. De exemplu, în osteogeneza imperfectă , printre indivizii purtători de aceeași genă mutantă (heterozigoți), unii au manifestări clinice aproape mute, alții pot fi sever afectați cu grave deformări scheletice, iar o altă parte pot avea manifestări între aceste două extreme. Se spune că expresivitatea bolii este variabilă. Variabilitatea unei boli este mare de la o familie la alta (variabilitatea interfamilială) și mică între indivizii bolnavi ai aceleiași familii (variabilitate intrafamilială). Aceasta probează faptul că funcționarea unei gene, fie normală sau mutantă, e modulată mai mult sau mai puțin de acțiunea genelor vecine și în general de restul genelor din genotip, astfel că, acțiunea unei singure gene poate fi intensificată, diminuată sau modificată. Un alt aspect al expresivității genei este vârsta la care gena se exprimă fenotipic pentru prima dată. În multe cazuri, cum ar fi polidactilia, se exprimă chiar de la naștere. Alte ori, se exprimă tardiv, ca în cazul bolii corea Huntington (degenerarea progresivă a celulelor nervoase) când simptomele apar între 35-50 de ani. În familiile în care există persoane afectate analiza ADN poate să releve prezența sau absența genei anormale, chiar înaintea primelor simptome.

BIBLIOTECA CENTRALĂ UNIVERSITARĂ

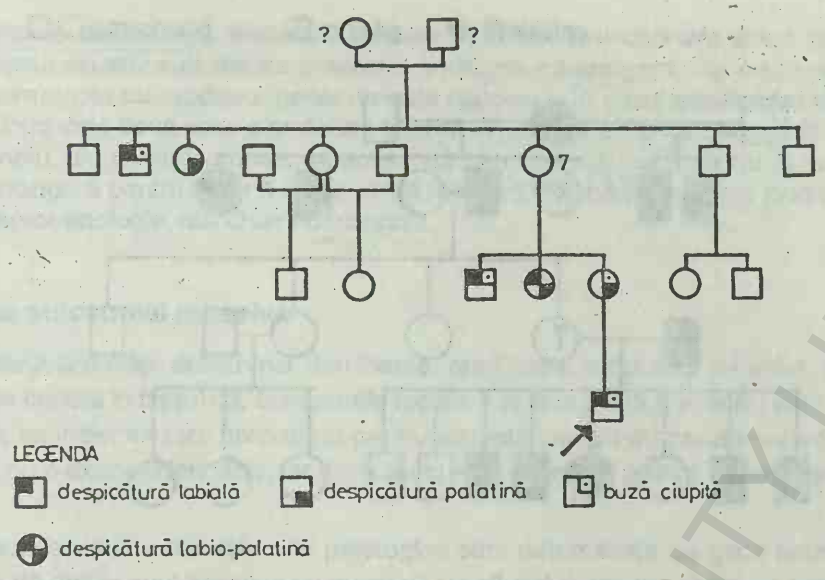


Fig.nr.36 Arborele genealogic al unei familii cu sindromul dominant buză ciuruită, ce ilustrează penetranța incompletă şi expresivitatea variabilă a genei.

Tabelul nr.10 – Combinații gametice posibile pentru o alelă dominantă

Genitori (părinți)	Unul sănătos și unul bolnav (heterozigot) nn x An	Unul sănătos și unul bolnav (homozigot) nn x AA	Ambii bolnavi (heterozigoți) An x An	Ambii bolnavi (unul heterozigot și unul homozigot) An x AA	Ambii bolnavi (homozigoți) AA x AA
Combinații posibile ale gameților	n: An, nn; n: An, nn — A, n	n: An, An; n: An, An — A, A	A: AA, An; n: An, nn — A, n	A: AA, AA; n: An, An — A, A	A: AA, AA; A: AA, AA — A, A
Probabilitatea pentru descendenți	50% sănătoși 50% bolnavi (heterozigoți)	100% bolnavi (heterozigoți)	25% sănătoși 75% bolnavi (1/3 homozigoți)	100% bolnavi (1/2 homozigoți)	100% bolnavi (homozigoți)

*n = gena normală cu exprimare fenotipică numai în formă homozigotă

A = gena mutantă cu exprimare fenotipică în formă heterozigotă și homozigotă

Uneori, o genă autozomală prezentă în genotipul individului poate să nu se manifeste fenotipic. În acest caz se spune că gena este non-penetrantă sau că penetranța ei este incompletă. **Penetranța** reprezintă raportul între numărul de indivizi care prezintă o genă și o exprimă fenotipic și numărul de indivizi purtători ai genei respective. Dacă toți indivizii purtători ai genei au manifestat gena fenotipic, atunci raportul este egal cu 1 și penetranța este completă. Dacă există indivizi care au gena dar nu o exprimă fenotipic raportul va fi sub 1 și penetranța incompletă. Penetranța incompletă poate explica „saltul" peste o generație a unui caracter autozomal dominant (Fig.nr.36).

Un caz particular de penetranță incompletă poate fi considerat cazul bolilor genetice sex-influențate și sex-limitate. S-a observat că un număr relativ mic de caractere autozomale patologice sunt exprimate cu frecvențe diferite de cele două sexe (**sex-influențare**) sau sunt exprimate doar de un singur sex (**sex-limitare**). De exemplu, guta și calvitia prematură (Fig.nr.37), determinate de gene autozo-

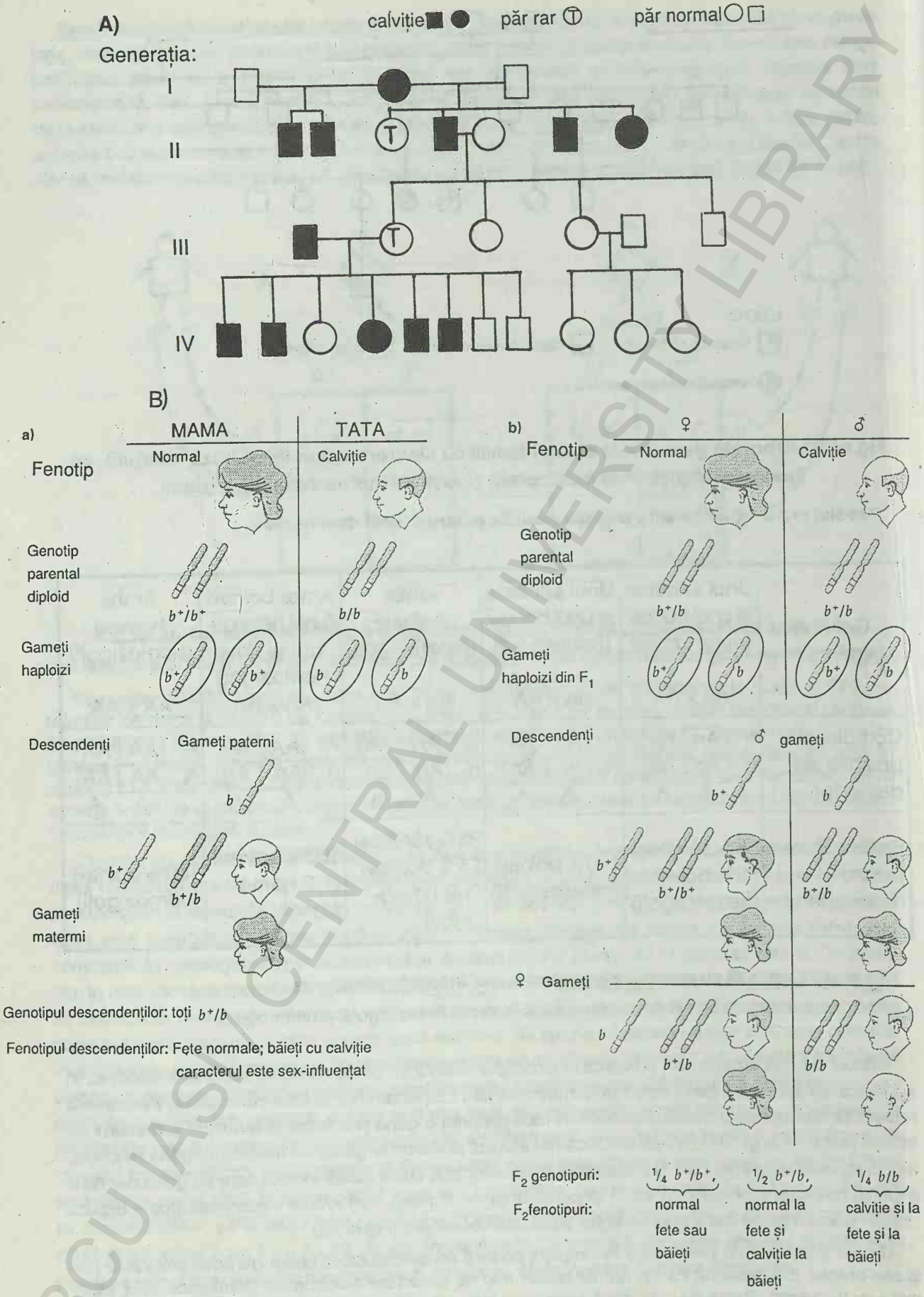


Fig. nr. 37 - Sex-influențarea în cazul calviției. A- arborele genealogic; B - un posibil mod de transmitere

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

male cu exprimare dominantă, afectează ambele sexe dar predominant sexul masculin. Influența sexului în această situație s-ar datora prezenței hormonilor androgeni, dar mecanismul biochimic al interacțiunii hormonale cu produsul genei nu este cunoscut. În cazul sex-limitării diferența de exprimare a genei între cele două sexe s-ar datora interacțiunii dintre produșii genei și factorii de mediu interni. De exemplu, hidrometrocolposa, caracterizată prin acumularea de lichid în uter și vagin, apare la femeile homozigote pentru o genă autozomală recesivă, dar bărbații nu pot prezenta în nici un caz o astfel de simptomatologie, nici chiar homozigoții.

Ereditatea autozomal recesivă

Ca și în cazul eredității autozomal dominante, ereditatea autozomal recesivă afectează ambele sexe. Diferența constă în faptul că, caracterele recesive se manifestă numai în cazul în care alela este în doză dublă, iar individul este homozigot pentru această genă. Persoanele heterozigote pentru gena respectivă nu o exprimă fenotipic, iar dacă gena este anormală atunci, aceste persoane sunt clinic sănătoase.

Multe caractere umane normale sau patologice sunt determinate de gene recesive. Genele mutante recesive de obicei sunt asociate cu anomalii și boli grave, pentru că ele se exprimă fenotipic numai în formă homozigotă. Dintre caracterele mendeliene umane 28,6% sunt autozomal recesive, 647 loci siguri și 984 probabili. În familiile cu mai mulți membrii afectați de o boală autozomal recesivă distribuția bolnavilor în arborele genealogic tinde să fie pe orizontală (Fig.nr.38). Mai mult, se poate observa că genitorii bolnavilor sunt în multe cazuri consangvini.

Ereditatea autozomal recesivă se caracterizează prin:

(a) un individ afectat are ambii părinți heterozigoți, indemni; în cazul în care caracterul este rar, un individ care exprimă caracterul se căsătorește mult mai probabil cu unul homozigot sănătos, astfel că descendentul lor nu exprimă caracterul fiind heterozigot; aceasta explică faptul că un caracter autozomal recesiv nu poate fi urmărit pe mai multe generații, ci mai mult este observat în fratrii.

(b) în urma căsătoriilor între indivizi normali heterozigoți, probabilistic, se vor naște 3/4 copii normali și 1/4 copii bolnavi (Tabelul nr.11); deci, în aceeași fratrie pot exista și copii normali și copii afectați.

(c) când amândoi părinții sunt bolnavi, toți copiii lor vor fi bolnavi.

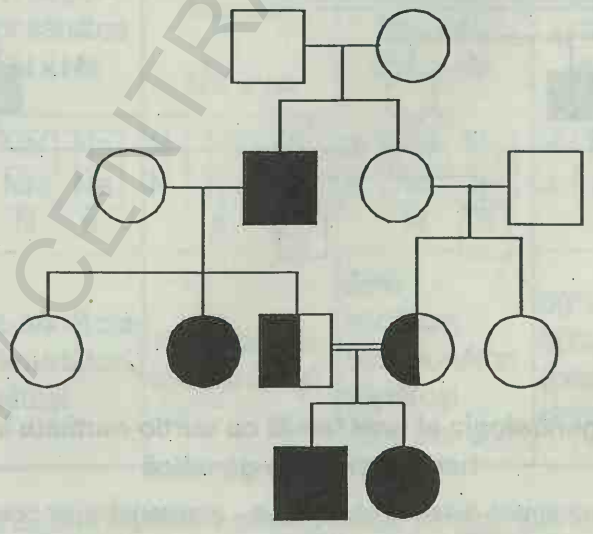


Fig.nr.38 Arborele genealogic în cazul unui caracter autozomal recesiv: anodonția completă

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITAR LIBRARY

Consangvinitatea (căsătoria între rude apropiate, adică între indivizi care au moștenit probabilistic aceleași gene de la un ascendent comun) este importantă în studiul eredității autozomal recesive. S-a observat o corelație inversă între frecvența unei gene mutante recesive și frecvența căsătoriilor consangvine. Consangvinitatea genitorilor în bolile autozomal recesive este mult mai frecventă cu cât boala este mai rară. Explicația acestui fenomen este simplă. Dacă o genă recesivă este mai frecventă într-o populație, atunci se vor produce dese căsătorii între indivizi purtători ai genei respective, dar neconsangvini. În schimb, genele recesive rare apar în puține familii iar afecțiunea se manifestă numai dacă are loc o căsătorie între consangvini.

Dintre bolile autozomal recesive fac parte majoritatea dismetaboliilor umane, talasemia, anemia drepanocitară, mucoviscidoza, surdomutitatea și pierderea vederii. Ca regulă generală, s-a afirmat că din doi părinți homozigoți pentru o genă recesivă mutantă apar numai copii afectați. S-au observat și excepții : cazul unei familii în care ambii părinți surdomuți au avut numai copii normali (Fig.nr.39). Cazul nu a rămas singular, ci au mai fost descrise câteva familii de părinți albinotici cu copii normali. În una din familiile de albinotici cu copii sănătoși examinarea atentă a tatălui a arătat că avea o formă de albinism diferită de a soției lui. Explicația ar putea fi dată de faptul că părinții nu sunt homozigoți pentru aceiași genă și deci, gene diferite pot cauza defecte similare. Situația în care trăsături fenotipice similare sau identice sunt produse de gene diferite, alele sau nealele, se numește **heterogenitate genetică.**

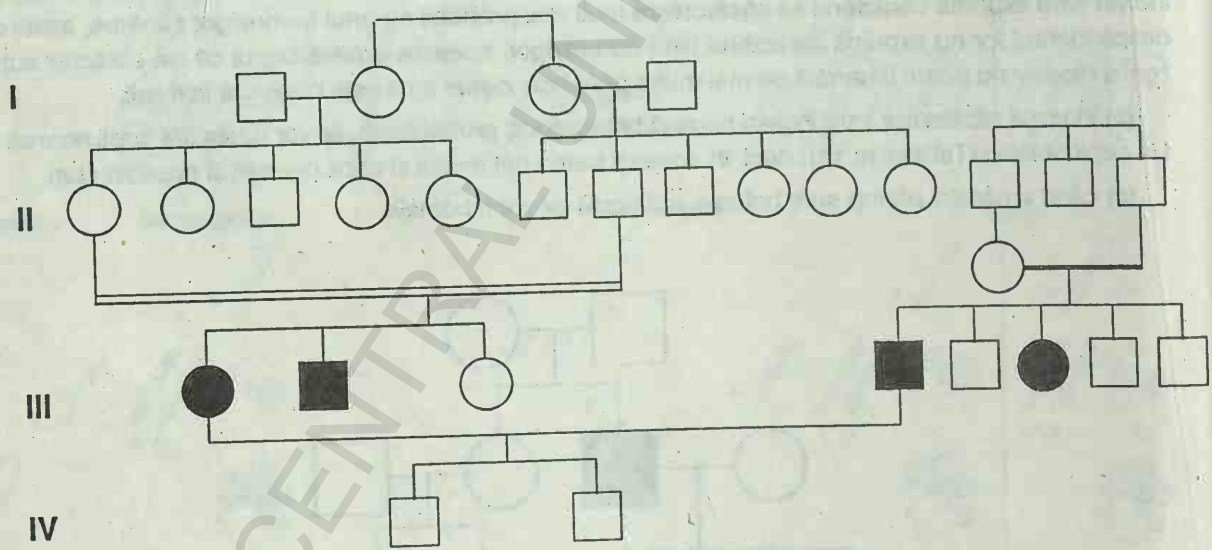


Fig.nr.39 Arborele genealogic al unei familii cu surdo-mutitate în care se observă heterogenitatea genetică

Pseudodominanța în ereditatea autozomal recesivă – ocazional, sunt observate căsătorii între heterozigoți, fenotipic normali, și homozigoți afectați; raportul de segregare în F_1 este 1:1. Deoarece acest raport de segregare imită raportul de segregare caracteristic eredității autozomal dominante în cazul căsătoriei dintre un homozigot sănătos și un heterozigot afectat, fenomenul a fost numit pseudodominanță. Acest tip de căsătorii sunt extrem de rare ceea ce facilitează analiza genetică (Fig.nr.40).

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITARĂ

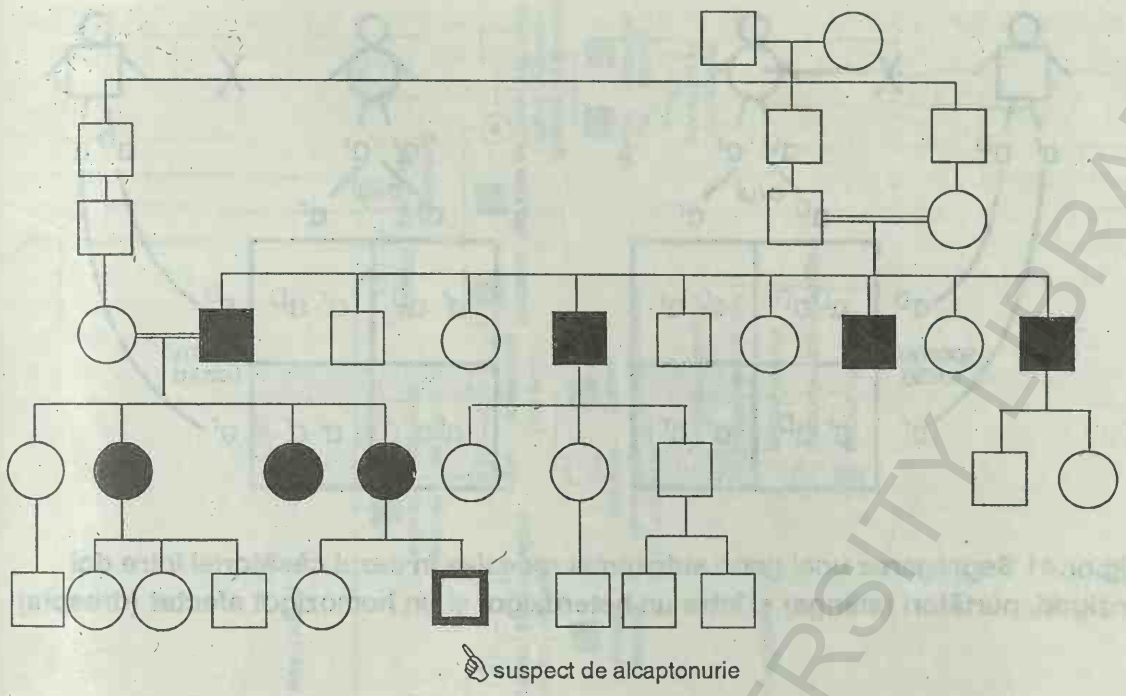


Fig.nr.40 Arbore genealogic ce evidenţiază pseudodominanţa în alcaptonurie, afecţiune autozomal recesivă (prezenţa acidului homogentizic în urină datorită deficienţei enzimei homogentizic-acid-oxidaza care converteşte acidul homogentizic în acid fumaric şi cetoacetic)

Tabelul nr. 11 – Combinaţii posibile ale gameţilor în ereditatea autozomal recesivă

Genitori (părinţi)	Unul normal şi unul purtător sănătos NN x Na	Unul normal şi unul bolnav NN x aa	Ambii purtători sănătoşi Na x Na	Un purtător sănătos şi unul bolnav Na x aa	Ambii bolnavi aa x aa
Combinaţii posibile în gameţi	N NN Na N NN Na N a	N Na Na N Na Na a a	N NN Na a Na aa N a	N Na Na a aa aa a a	a aa aa a aa aa a a
Probabilitatea pentru descendenţi	50% sănătoşi 50%purtători sănătoşi	100% purtători sănătoşi	25% sănătoşi 50% purtători sănătoşi 25% bolnavi	50% purtători 50% bolnavi (pseudo-dominanţă)	100% bolnavi

*N = gena normală care se exprimă fenotipic în formă heterozigotă şi homozigotă;

a = gena mutantă care se exprimă fenotipic numai în formă heterozigotă;

Na = genotipul indivizilor purtători de genă mutantă, fenotipic sănătoşi

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

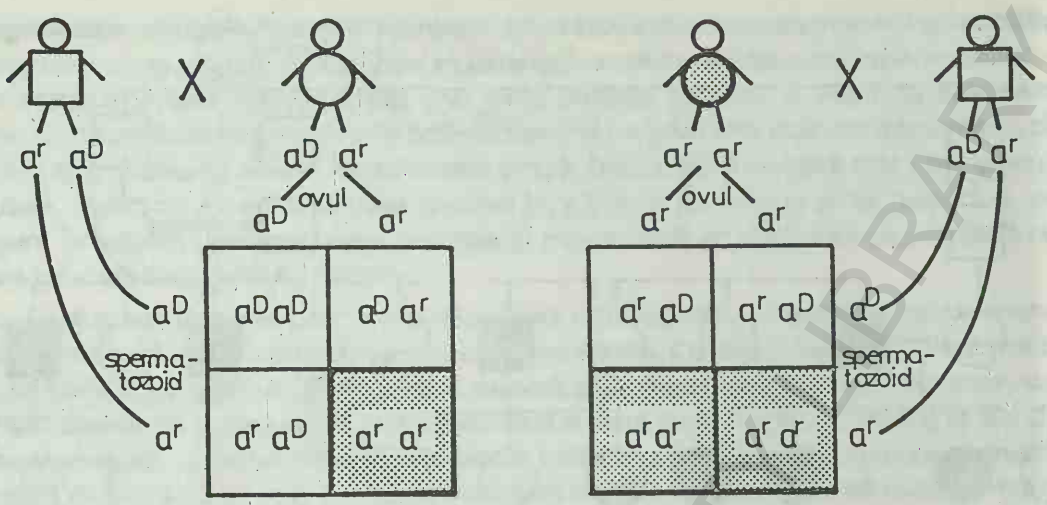


Fig.nr.41 Segregarea unei gene autozomal recesive în cazul căsătoriei între doi heterozigoți, purtători (stânga) şi între un heterozigot şi un homozigot afectat (dreapta)

2.5.Ereditatea legată de sex

Ereditatea sex-linkată se referă la transmiterea genelor situate pe cromozomii sexului. Genele plasate pe cromozomul X (are 190 loci siguri și 178 probabili) se transmit X- linkat, iar cele de pe cromozomul Y (conține 11 loci confirmați și 5 probabili), se transmit Y-linkat. Ereditatea X-linkată este mai frecventă decât cea Y-linkată, motiv pentru care în literatura de specialitate ereditatea sex-linkată este sinonimă cu ereditatea X- linkată. Din totalul caracterelor umane (normale și patologice) mendeliene 6,5% sunt X-linkate.

Ereditatea X-linkată recesivă

În arborii genealogici ai familiilor în care există o genă X-linkată recesivă, aceasta tinde să fie transmisă de bărbați fiicelor lor și de acestea fiilor lor (Fig.nr.42).

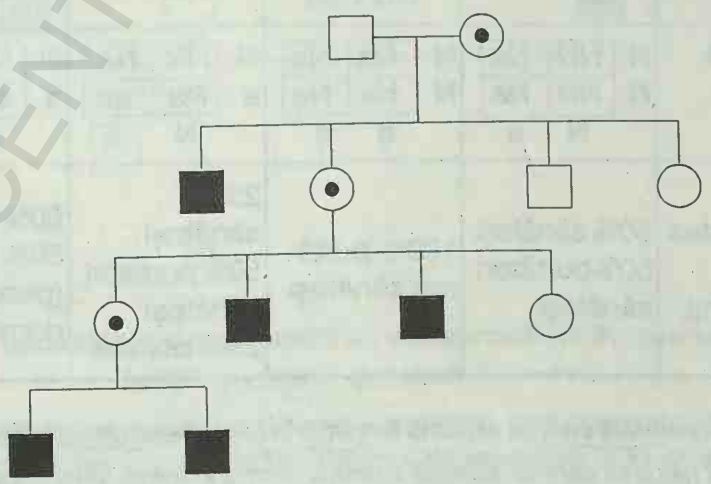


Fig.nr.42 a Arborele genealogic al unei familii cu deficiența enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenaza.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

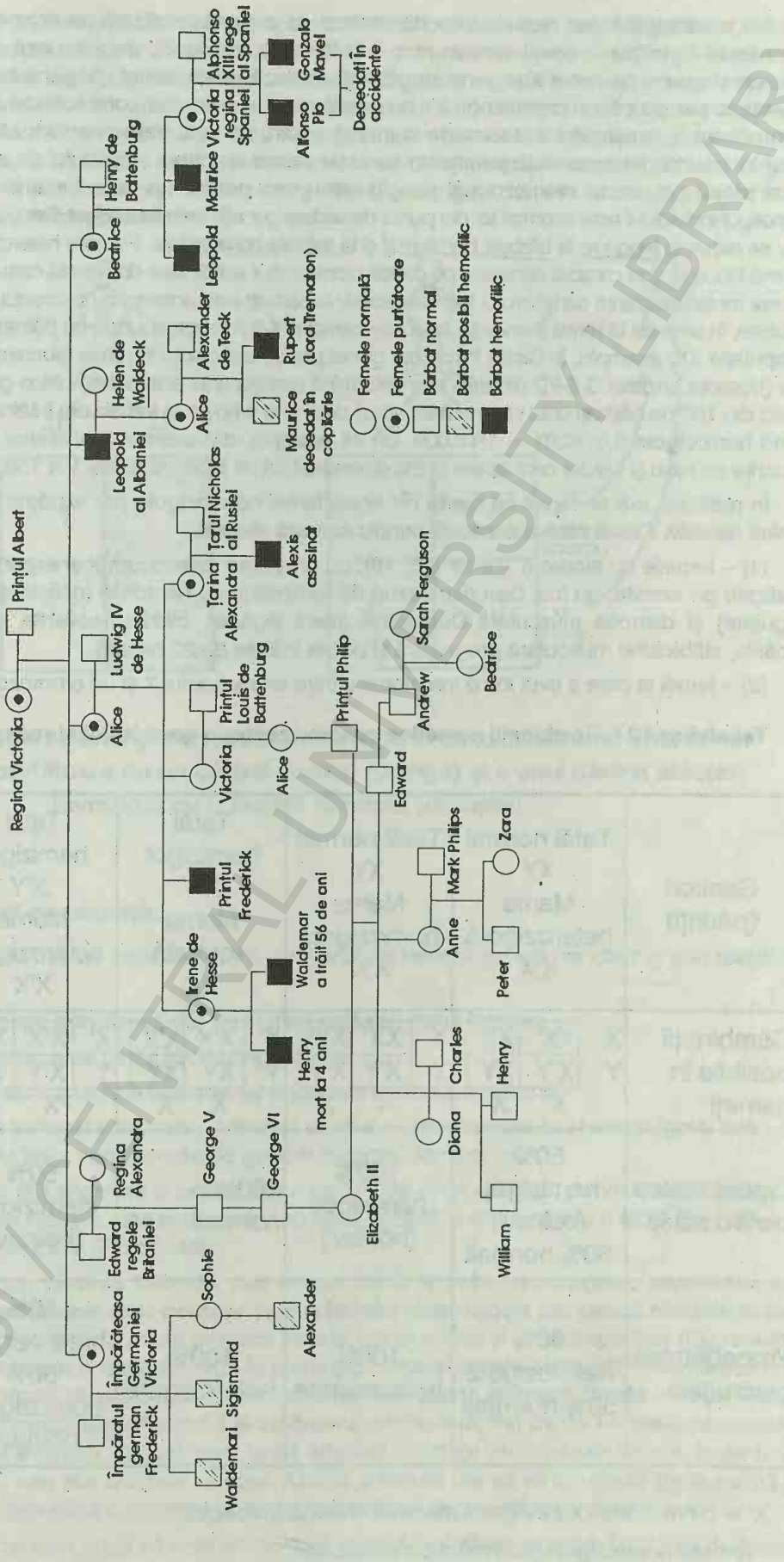


Fig.nr.42 b Transmiterea hemofiliei în descendența reginei Victoria

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Un caracter X-linkat recesiv este determinat de o genă localizată pe cromozomul X, iar gena se manifestă fenotipic la sexul feminin numai în formă homozigotă, deci în doză dublă. Sexul masculin are un singur cromozom X și gena se găsește în doză unică, astfel că, gena se manifestă totdeauna fenotipic pentru că pe cromozomul Y nu există alela ei care să-i contracareze acțiunea. Dacă unicul cromozom X (moștenit totdeauna de la mamă pentru că tatăl transmite fiilor săi totdeauna cromozomul Y) poartă gena normală pentru un caracter atunci fenotipul individului de sex masculin este normal; dacă pe unicul cromozom X se găsește gena pentru un caracter anormal, patologic atunci fenotipul individului este anormal iar din punct de vedere genetic este **hemizigot**. Deci, un caracter X-linkat recesiv se exprimă fenotipic la bărbații hemizigoți și la femeile homozigote. Femeile heterozigote, de obicei, nu exprimă fenotipic acel caracter deoarece pe celălalt cromozom X există alela dominantă care-i maschează efectul. Din acest motiv, frecvența caracterului X-linkat recesiv la bărbați este aceeași cu frecvența genei respective în populație, în timp ce la femei frecvența aceluiași caracter X-linkat corespunde cu pătratul frecvenței genice din populație. De exemplu, în Sicilia frecvența genei pentru deficiența enzimei glucozo-6-fosfat- dehidrogenaza (absența enzimei G-6-PD din eritrocite determină apariția unei anemii hemolitice grave) este 0, 01 (=1%), deci din 100 de bărbați unul va prezenta acest defect, în timp ce la femei vom întâlni una la 10.000, femeile fiind homozigote 0,01x0,01 = 1/10.000. Un alt exemplu, daltonismul (inabilitatea de a distinge anumite nuanțe de roșu și verde) care apare la 8% dintre bărbați iar la femei numai 1 la 150.

În realitate, s-a observat că foarte rar unele femei heterozigote pot exprima fenotipic caracterul X-linkat recesiv. Există câteva explicații pentru această situație.

(1) – femeile cu sindrom Turner (45, X0), au un singur cromozom X și exprimă fenotipic genele localizate pe acesta; au fost descrise cazuri de turneriene cu hemofilie (deficiența factorului VIII de coagulare) și distrofia musculară Duchenne (mers iegănat, căderi frecvente, dificultatea de a urca scările, slăbiciune musculară progresivă și deces înainte de 20 de ani).

(2) – femei la care a avut loc o translocație între cromozomul X și un cromozom autozom .

Tabelul nr.12 – Combinații gametice posibile pentru o genă X-linkat recesivă

Genitori (părinți)	Tatăl normal XY Mama heterozigotă X'X	Tatăl normal XY Mama homozigotă X'X'	Tatăl hemizigot X'Y Mama normală XX	Tatăl hemizigot X'Y Mama heterozigotă X'X	Tatăl hemizigot X'Y Mama homozigotă X'X'
Combinații posibile în gameți	X: XX' XX; Y: X'Y XY; X' X	X: XX' XX'; Y: X'Y X'Y; X' X'	X': X'X X'X; Y: XY XY; X X	X': X'X' X'X; Y: X'Y XY; X' X	X': X'X' X'X'; Y: X'Y X'Y; X' X'
Probabilitatea pentru băieți	50% hemizigoți (bolnavi) 50% normali	100% hemizigoți (bolnavi)	100% normali	50% hemizigoți (bolnavi)	100% hemizigoți (bolnavi)
Probabilitatea pentru fete	50% heterozigote 50% normale	100% heterozigote	100% heterozigote	50% heterozigote 50% homozigote bolnave	100% homozigote bolnave

X' = cromozomul X cu o genă mutantă anormală recesivă

– femeile heterozigote sunt fenotipic sănătoase

(3) – cea mai frecventă dintre posibilități, este ipoteza lionizării; femeia este heterozigotă dar, datorită inactivării întâmplătoare a unui cromozom X în celulele ei somatice rămâne activ X cu gena ce determină caracterul recesiv; astfel, fiecare femeie heterozigotă pentru o genă X-linkată este un mozaic celular cu o proporție variată de celule care au activ cromozomul X cu alela normală sau cromozomul X cu alela mutantă; uneori este posibil să se facă distincție între o femeie homozigotă și una heterozigotă care exprimă caracterul recesiv: dacă o femeie are numai băieți afectați înseamnă că este homozigotă, dacă însă apar și băieți sănătoși este cu certitudine heterozigotă; femeile homozigote sunt mai sever afectate decât cele heterozigote.

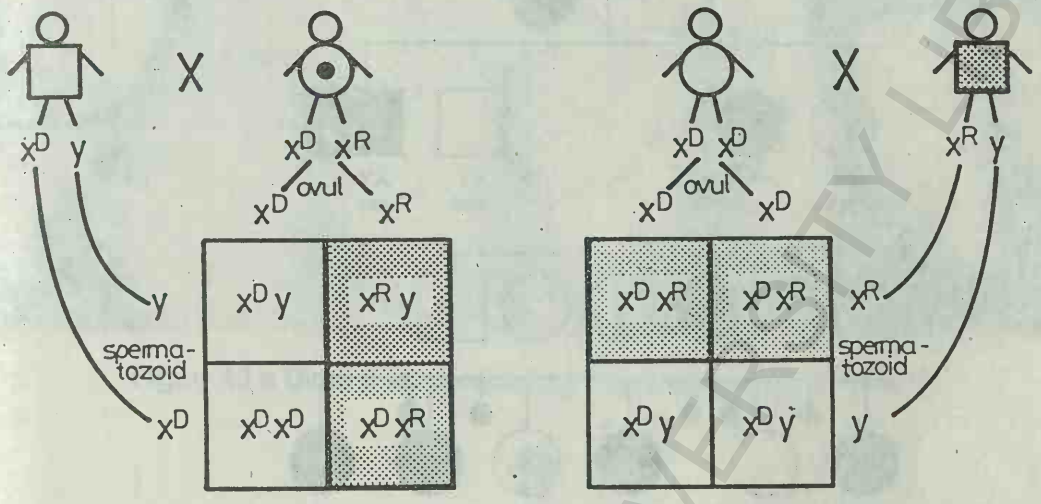


Fig.nr.43 Segregarea unei gene recesive X-linkate în cazul căsătoriei unei femei heterozigote, purtătoare cu un bărbat normal (stânga) şi a unui bărbat afectat, hemizigot cu o femeie normală (dreapta)

Ereditatea X-linkat dominantă

Există un grup relativ mic de caractere care din punct de vedere genetic se disting prin trăsături particulare :

(a) afectează cu o mare prevalență, dar nu în mod exclusiv, sexul feminin;

(b) într-o aceeași fratrie apar multe avorturi spontane;

(c) bărbații afectați au numai fete bolnave, iar fii lor sunt totdeauna indemni;

(d) femeile afectate transmit tulburarea indiferent dacă sunt homozigote sau heterozigote, ceea ce imită transmiterea tulburărilor condiționate de gene autozomal dominante.

(e) femeile afectate pot prezenta o probabilitate de 1/4 de avort spontan pentru fiecare sarcină; din cele trei probabilități rămase, una este pentru un băiat normal, a doua pentru o fetiță normală și a treia de a avea o fetiță afectată (Fig.nr.44a);

(f) bărbații hemizigoți prezintă tulburări mai severe decât femeile heterozigote; severitatea tulburării s-ar datora absenței unei alele normale care la femeile heterozigote atenuează efectele fenotipice, iar în formă hemizigotă gena poate provoca moartea intrauterină și avortul spontan (Fig.nr.44b). În câteva situații s-a observat o letalitate mare la hemizigoți: **incontinentia pigmenti** – dermatoză ereditară asociată cu anomalii ale sistemului nervos central, **hipoplazia dermică focală** – atrofii focale ale pielii asociate cu anomalii ale scheletului și **sindromul orofaciodigital de tip I** – cheilopalatoschizis, anomalii de poziție a dinților, hiperdonție, limbă lobulată, cartilaje alare nazale scurte, bose frontale, brahi- și sindactilii sau alte anomalii digitale. Aceste afecțiuni par să se transmită de la mamă la fiică pentru că genele determină o letalitate precoce la embrionii de sex masculin hemizigoți.

Toate aceste caracteristici arată că este vorba de o genă X-linkată dominantă. Exemple de caractere ce se transmit X-linkat dominant sunt: rahitismul vitamino-D-rezistent (persoanele afectate sunt

refractare la dozele normale de vitamină D iar deficiența acesteia are drept consecință rahitismul), amelogeneza imperfectă (tulburare ereditară de formare a smalțului), caracterul de grup sanguin Xg (persoanele care reacționează cu un antiser Xg sunt Xg(a+), dominante iar cele care nu reacționează sunt Xg(a-), recesive; aproximativ 90% dintre femei sunt Xg(a+) homozigote și heterozigote și 60% dintre bărbați sunt Xg(a+);).

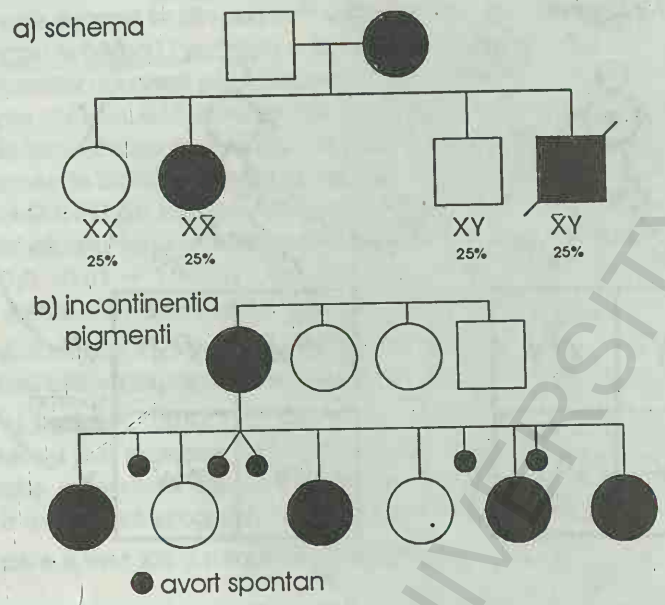


Fig.44 Ereditatea X-linkată dominantă cu efect letal pentru sexul masculin hemizigot

În formele de rahitism vitamino-D-rezistent și amelogeneză imperfectă X-linkat dominante atât bărbații cât și femeile sunt afectați, numai că femeile de obicei, au manifestări mai puțin severe comparativ cu bărbații: în rahitismul vitamino-D-rezistent modificările scheletice la femei sunt mai ușoare iar în amelogeneza imperfectă bărbații au smalț subțire și cenușiu, care se fracturează ușor; la adulți rămân numai rădăcinile, prin radiografii se constată absența camerelor pulpare și a canalelor rădăcinilor; femeile au numai benzi verticale, alternative, de smalț normal și anormal, ușor de identificat radiologic (Fig.nr.45a)

Tabelul nr.13 – Caracterul de grup sanguin Xg: genotipuri și fenotipuri posibile

SEXUL	GENOTIP	FENOTIP	GAMEȚI
FEMININ	Xg^aXg^a	Xg(a+)	Xga
	Xg^aXg	Xg(a+)	Xg^a sau Xg
	Xg Xg	Xg(a-)	Xg
MASCULIN	Xg^aY	Xg(a+)	Xg^a și Y
	Xg Y	Xg(a–)	Xg și Y

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

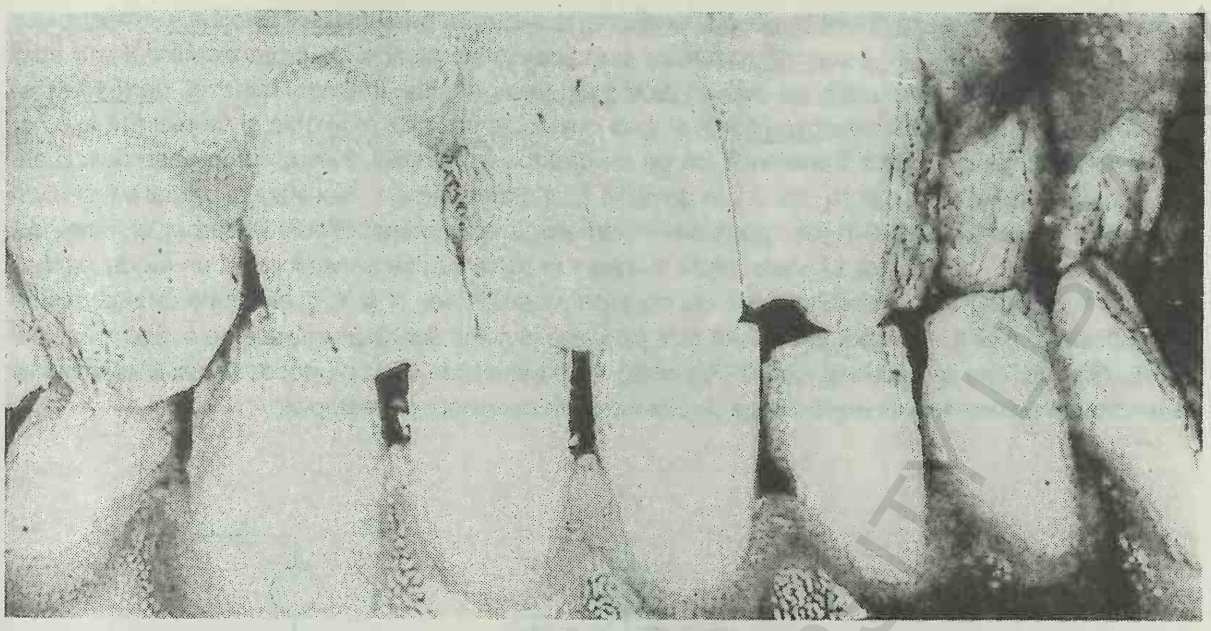


Fig.nr.45 a Dinții unei persoane cu amelogeneza imperfectă

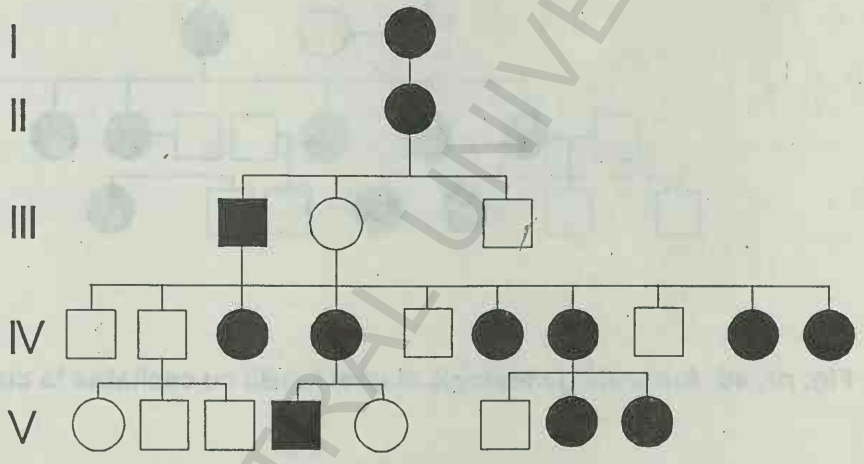


Fig.nr.45 b Arborele genealogic al acestui proband

Ereditatea Y-linkată sau ereditatea holandrică

Un caracter determinat de o genă plasată pe cromozomul Y, genă aflată în doză unică în genotip pentru că pe cromozomul X nu există un locus omolog, este numit caracter Y-linkat sau holandric („în întregime bărbătesc"). Transmiterea caracterului Y-linkat se face exclusiv pe linie masculină, din tată în fiu, niciodată la fiice. Cu mult timp în urmă, s-a sugerat că unele caractere umane cum ar fi: pielea groasă și acoperită de peri spinoși, degete fuzionate la picior și urechi păroase, se transmit Y-linkat. Nu s-au adus dovezi genetice pentru susținerea acestor ipoteze. De fapt, nu există nici o dovadă clară care să susțină existența unor loci genetici pe cromozomul Y cu excepția acelora implicați în dezvoltarea caracterelor sexuale bărbătești și inhibarea dezvoltării celor feminine (Fig.nr.17, gena SRY = sex region Y).

Sex-linkajul incomplet sau parțial

Dacă o genă este localizată pe cromozomul X, ea se va exprima la ambele sexe în funcție de relațiile ei de dominanță-recesivitate cu alela plasată în același locus pe cromozomul omolog la sexul feminin sau în doză unică la sexul masculin; acesta este X-linkaj complet. Dacă o genă este localizată pe cromozomul Y, ea se va exprima fenotipic numai la bărbați; acesta este Y-linkajul complet.

BUJAN CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Sex-linkajul parțial se referă la genele localizate în regiunea pseudoautozomală a cromozomului X și Y (Fig.nr.17). Regiunile pseudoautozomale sunt porțiuni omoloage ale cromozomilor X și Y care sugerează că cei doi cromozomi au evoluat dintr-o singură pereche. În timpul meiozei, porțiunile distale ale brațelor scurte ale cromozomilor X și Y se unesc pe bază de omologie și ca rezultat al crossing-overului o genă poate fi transferată de pe un cromozom pe altul. Există numeroase dovezi ale sex-linkajului parțial la mamifere, dar la om dovezile sunt controversate. Sex-linkajul parțial a fost invocat pentru a explica situațiile în care gene sex-linkate exprimă fenotipuri diferite la bărbați și femei, caractere care apar a fi X-linkate în unele familii, Y-linkate în altele sau se transmit după un model confuz; cauza ar fi crossing-over-ul meiotic dintre cei doi cromozomi de sex, X și Y. O afecțiune umană despre care se crede că ar fi incomplet sex-linkată este cecitatea la culori (inabilitatea totală de a distinge culori, culorile fiind distinse ca umbre și lumini) (Fig.nr.46). Este extrem de dificil de deosebit sex-linkajul parțial de ereditatea autozomală, numai pe baza datelor furnizate de arborii genealogici.

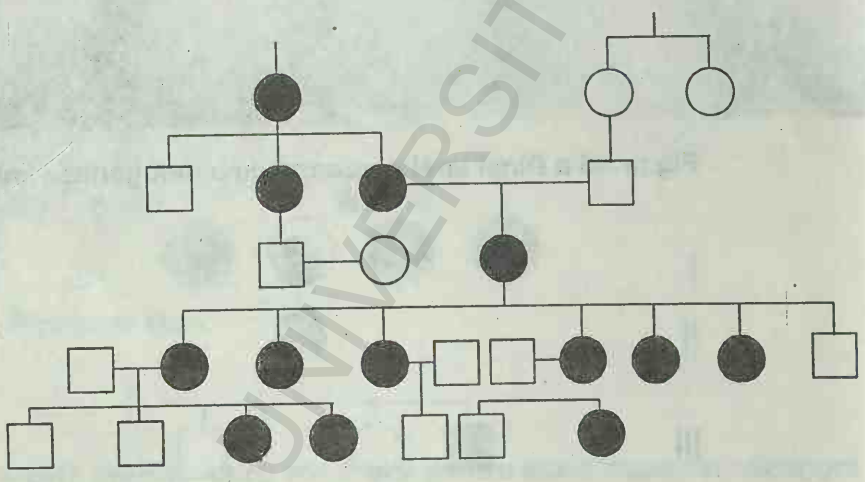


Fig. nr. 46 Arborele genealogic al unei familii cu cecitatea la culori

Bibliografie

1.Anderson M., Page D.C.: Chromosome Y-specific DNA is transferred to short arm of X-chromosome în human XX males.Science 233:786-788, 1986.

2.Emery A.H.: Methodology in medical genetics, 2nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986

3.Emery A.H.: Elements of medical genetics, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992.

4.Georm ăneanu M., Georm ăneanu C.:Introducere în genetica pediatrică, Ed.med., București, 1986

5.Green N.P.O., Stout G.W., Taylor D.J.: Biological Science, Ed.R.Soper, Cambridge, 1990.

6.Maximilian C., Ioan D.M.: Genetică Medicală, Ed.Medicală, București, 1986

7.McKusick V.: Mendelian Inheritance in Man, 10th ed., John Hopkins University Press, London, 1992

8.Mollica F.: Genetica Medica, Ed.Grasso, Bologna, 1989

9.Nora J.J., Fraser F.C.: Medical Genetics, 4th ed., Lea&Febiger, 1994

10.Roberts Fraser J.A.: An Introduction To Medical Genetics, Oxford University Press, 1985

11.Russell P.J.: Fundamentals of Genetics, HarperCollins College Publish., 1994

12.Vogel F., Motulsky A.G.: Human Genetics, 2nd Ed., Springer- Verlag Berlin Heidelberg, 1986.

BCU "LUCIAN BLAGA" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul 3

Excepții și extinderi ale analizei genetice mendeliene

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

La om, geneticienii au observat o mare varietate de extinderi și excepții de la principiile mendeliene:

– gene care pot exista în mai mult de două forme alelice;

– cazul în care o genă nu este total dominantă față de alela ei;

– cazul în care genele interacționează între ele și modifică raportul de segregare mendelian;

– existența genelor letale;

– o genă cu efecte multiple.

3.1. Alelia multiplă (polialelie)

Până nu de mult, în analizele genetice s-a considerat că în determinismul genetic al unui caracter uman sunt implicate doar două gene: gena normală și alela alternativă a ei, mutantă. De exemplu, în osteogeneza imperfectă există gena normală care determină formarea normală a osului și alela ei mutantă care determină fragilitatea oaselor. Totuși, multe gene umane pot exista în mai multe forme alelice, și nu numai două. Se spune despre aceste gene că au o **alelie multiplă**, iar totalitatea alelor unei gene alcătuiește o **serie alelică**. Prin mutații succesive ale unei gene apar alele diferite, care pot fi dominante sau recesive față de gena inițială (sălbatică sau normală). Într-o populație umană o genă poate avea o alelie multiplă, dar un individ diploid poate avea maximum două gene din această serie alelică, câte una în fiecare locus de pe cromozomii omologi. Fenotipic o serie alelică determină apariția unor caractere umane polimorfe, ceea ce explică diversitatea clinică a unei afecțiuni umane.

În cazul caracterului de grup sanguin în sistemul ABO există 4 alele (A1, A2, B și O). Un individ poate prezenta oricare dintre aceste alele, numai câte două identice sau diferite: OO, A1O, BO etc.

Tabelul nr.14 – Genotipuri şi fenotipuri posibile prin combinarea probabilistică a celor 4 alele A1, A2, B şi O plasate în locusul ABO de pe cromozomul 9 uman.

Genotip	Fenotip (grup sanguin)	Gameți
A1A1(homozigot)	A1	A1
A2A2(homozigot)	A2	A2
BB (homozigot)	B	B
OO (homozigot)	O	O
A1A2(heterozigot)	A1	A1 și A2
A1B (heterozigot)	A1B	A1 și B
A1O (heterozigot)	A1	A1 și O
A2B (heterozigot)	A2B	A2 și B
A2O (heterozigot)	A2	A2 și O
BO (heterozigot)	B	B și O

Genetica sistemului ABO urmează principiile de bază ale mendelismului. Dacă o persoană are genotipul A1O (fenotipic A1 pentru că această alelă este dominantă față de O), va transmite descendenților săi numai o alelă, fie A1, fie O, dar niciodată amândouă pentru că gameții au un singur cromozom din perechea de omologi.

Determinarea grupei sanguine a unui individ și analiza modului de transmitere a acestui caracter sunt utile în medicina legală în cazul testelor de paternitate sau maternitate sau în cazul copiilor abandonați în spitale. În aceste situații datele genetice nu pot preciza identitatea unui părinte, dar pot fi folosite pentru excluderea paternității sau maternității unui anumit copil. De exemplu, un copil cu fenotipul A1B (genotipul A1B) nu poate fi copilul unui bărbat cu grupa O (genotipul OO), presupus a

BUCUR / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

fi tatăl acestui copil. Aceste teste sunt utile dar nu sunt decisive în procesele de paternitate sau maternitate.

La om au fost identificate și alte serii alelice autozomale: pe cromozomul 6 uman cele 4 gene A, B, C și D cu numeroase alele ale complexului major de histocompatibilitate, HLA (Fig.nr.47), pe cromozomii 11 și 16 genele pentru lanțurile beta și alfa ale hemoglobinei etc.

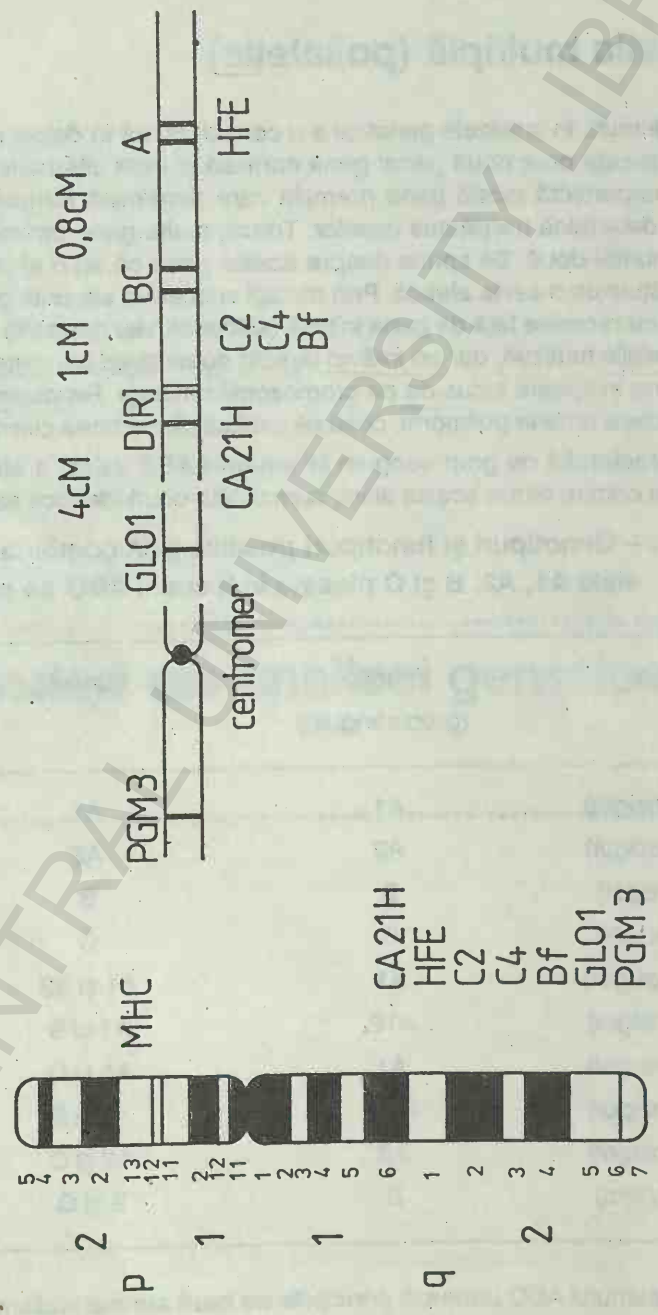


Fig. nr. 47 - Harta genetică a unei porțiuni din brațul scurt al cromozomului 6, indicând ordinea locilor sistemului HLA. Sunt incluse și gene care nu aparțin acestui sistem. Distanța dintre gene este exprimată în centimorgan (cM). CA21H - gena pentru deficiența hidrolazei- 21; HFE - gena pentru hemocromatoză; C2 - gena pentru componentul C2 al complementului; C4 - gena pentru componentul C4 al complementului; Bf - gena factorului properdinic; GLO1 - gena glicolazei-1; PGM3 - gena pentru fosfoglucomutaza-3.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Au fost identificate serii alelice și pe cromozomul X, cum ar fi locusul G6PD ce poate fi ocupat de 200 de alele diferite, dar nu toate implicate în reducerea activității enzimatice a glucozo-6-fosfat- dehidrogenazei.

3.2.Modificări ale relației dominanță-recesivitate

În exemplele discutate până acum, o alelă era dominantă față de alelele ei, astfel că, fenotipul formelor heterozigote este identic cu al formelor homozigote dominante și nu poate fi deosebit de acestea. Acest fenomen se numește dominanță completă. În recesivitatea completă alela se exprimă fenotipic numai în forma homozigotă, alela recesivă neavând nici un efect fenotipic la formele heterozigote. Dominanța completă și recesivitatea completă sunt extremele unui șir de relații dominanță-recesivitate. Unele dintre alele umane nu respectă dominanța sau recesivitatea completă.

De exemplu, anemia falciformă (sickle-cell anaemia) apare la persoanele homozigote pentru gena mutantă $beta^S$ a hemoglobinei. Indivizii heterozigoți ($beta^A/beta^S$), apar cu o frecvență de 1 la 10 printre negrii din America, care fenotipic sunt asimptomatici, în condiții obișnuite. Dacă sunt expuși la concentrații scăzute ale oxigenului atmosferic, cum ar fi în timpul călătoriilor cu avionul depresurizat la mare altitudine, atunci apar infarcte splenice sau pulmonare datorită unor fenomene vasooclusive. Recoltarea de sânge de la persoanele heterozigote și testarea acestuia la concentrații scăzute ale oxigenului atmosferic arată că hematiile își modifică forma sferică normală devenind falciforme (aspect de seceră). Se spune despre aceste persoane că au trăsătura sickle-cell și nu sicklemie. Cele trei genotipuri posibile ($beta^A/beta^A$, $beta^A/beta^S$, $beta^S/beta^S$) pot fi deduse prin analize electrofore-

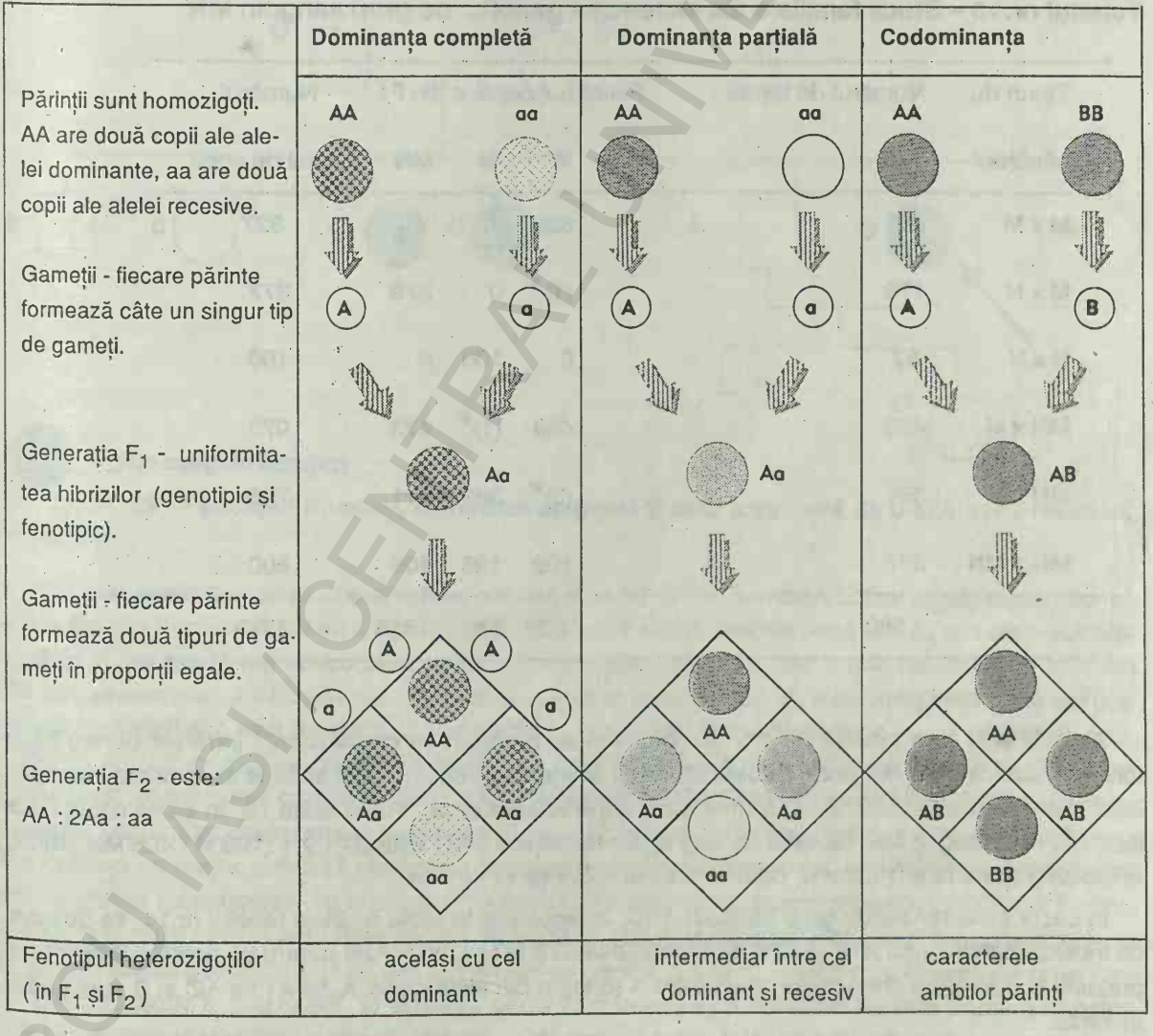


Fig. nr. 48 - Segregarea caracterelor în F2 în cazul dominanţei complete, parţiale şi codominanţei.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tice. Analiza unui arbore genealogic al unei familii în care este prezentă sicklemia evidențiază modul de transmitere autozomal recesiv al acestei boli. Dacă se urmărește însă, trăsătura sickle-cell se observă că transmiterea ei apare autozomal dominant. Aceasta demonstrează natura arbitrară a conceptului de dominanță-recesivitate, care se referă numai la manifestarea fenotipică a genei și nu la acțiunea ei primară.

(a) Dominanța incompletă sau parțială

Când o genă nu este total dominantă față de alelele ei, se spune că exprimă o dominanță incompletă sau parțială. Alela care se exprimă parțial în fenotip la formele heterozigote este o alelă incomplet dominantă. Fenotipul formelor heterozigote diferă față de fenotipul formelor homozigote, fiind intermediar între acestea (Fig, nr.48). Dominanța incompletă a fost observată frecvent în lumea vegetală (culoarea florii la gura-leului: din încrucișările între plante cu flori roșii și plante cu flori albe rezultă în F1 plante cu flori roz) și animală. Până acum nu au fost observate cazuri de dominanță incompletă la om.

(b) Codominanța

Codominanța reprezintă o altă modificare a relației dominanță- recesivitate prin care formele heterozigote exprimă fenotipic ambele alele situate pe loci omologi (Fig.nr.48).

Primele exemple de codominanță la om au fost găsite în genetica grupelor sanguine: caracterul de grup sanguin în sistemul MN și ABO.

Tabelul nr.15 – Studii familiale ale sistemului genetic de grup sanguin MN

Tipuri de căsătorii	Numărul de familii	Fenotipul copiilor din F1			Numărul total de copii
		M	N	MN	
M x M	153	326	0	(1)	327
M x N	179	(1)•	0	376	377
N x N	57	0	106	0	106
MN x M	463	499	(1)•	473	973
MN x N	351	(3)•	382	411	796
MN x MN	377	199	196	405	800
	1580	1028	685	1666	3379

()• = copil nelegitim

Alele M și N sunt plasate pe cromozomul 4 și au raporturi de codominanță între ele pentru că la formele heterozigote MN pot fi evidențiați ambii antigeni eritrocitari, deci ambele se exprimă fenotipic. Datele prezentate în tabelul nr.15 (modificat după Wiener et al., 1953) arată că, în cazul căsătoriilor între doi heterozigoți MN, raportul de segregare fenotipică în F1 este de 1:2:1 (199 M : 405 MN :196N) în loc de 3 dominant :1 recesiv, caracteristic dominanței complete.

În cazul caracterului de grup sanguin ABO, exemplificat la alelia multiplă tabelul nr.14, se observă că indivizii heterozigoți A1B și A2B au fenotipurile A1B și respectiv A2B pentru că ambii antigeni sunt prezenți la suprafața eritrocitelor. Deci alele A (oricare din alele genei A, fie A1 fie A2) și B sunt codominante.

BCU "I. CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În mod similar, analiza hemoglobinei persoanelor cu trăsătura sickle-cell poate demonstra prezența ambelor tipuri de hemoglobină A și S la același individ heterozigot ($beta^A/beta^S$). Așadar, cele două alele sunt codominante în formă heterozigotă.

Nu există o limită precisă între dominanța incompletă și codominanță. La nivel molecular pot exista mici diferențe între acțiunea genelor implicate, iar interacțiunile complexe între produșii acestor gene pot determina variații fenotipice.

3.3. Epistazia

Nici o genă nu acționează singură în determinarea unui fenotip individual; fenotipul este rezultatul reacțiilor moleculare integrate și complexe aflate sub control genic direct. Toate caracterele umane despre care s-a amintit în acestă carte, au o bază biochimică discretă, și într-un număr de cazuri interacțiunile complexe între gene pot fi detectate prin analiză genetică. Într-un număr mic de cazuri umane s-a demonstrat că penetranța și expresivitatea unei anumite gene pot fi influențate de o altă genă. Dacă este influențată numai expresivitatea, atunci gena se numește „genă modificatoare"; dacă sunt influențate simultan, penetranța și expresivitatea, atunci gena se numește „genă epistatică". Pe scurt, **epistazia** este o formă de interacțiune genică în care o genă maschează sau interferă cu expresia fenotipică a altei gene, nealelă ei, plasată într-un locus diferit (a nu se confunda cu gena dominantă care maschează exprimarea fenotipică a alelei ei recesive!). Gena a cărei expresie fenotipică este mascată se numește „genă hipostatică".

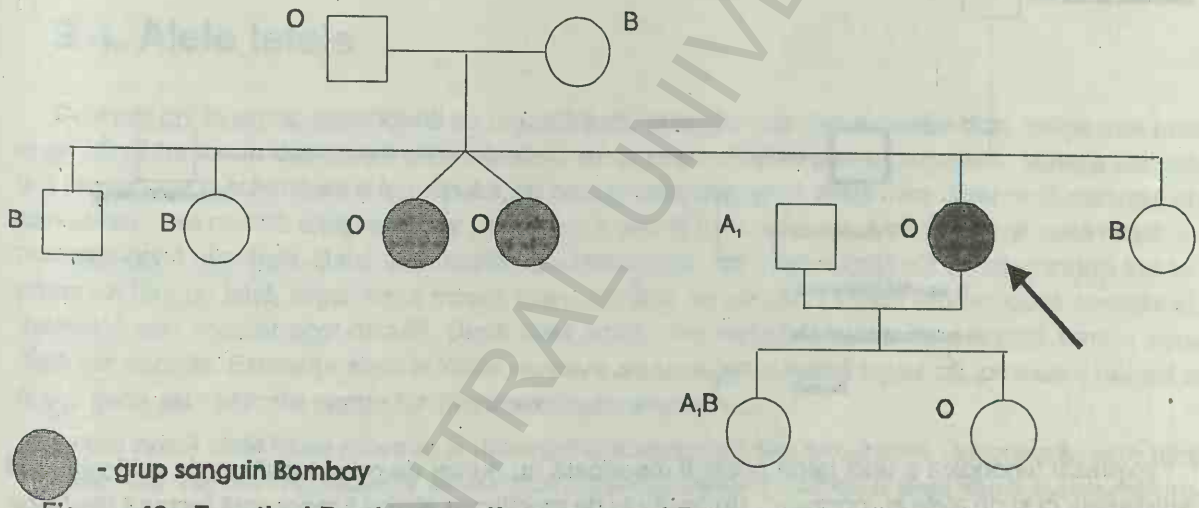


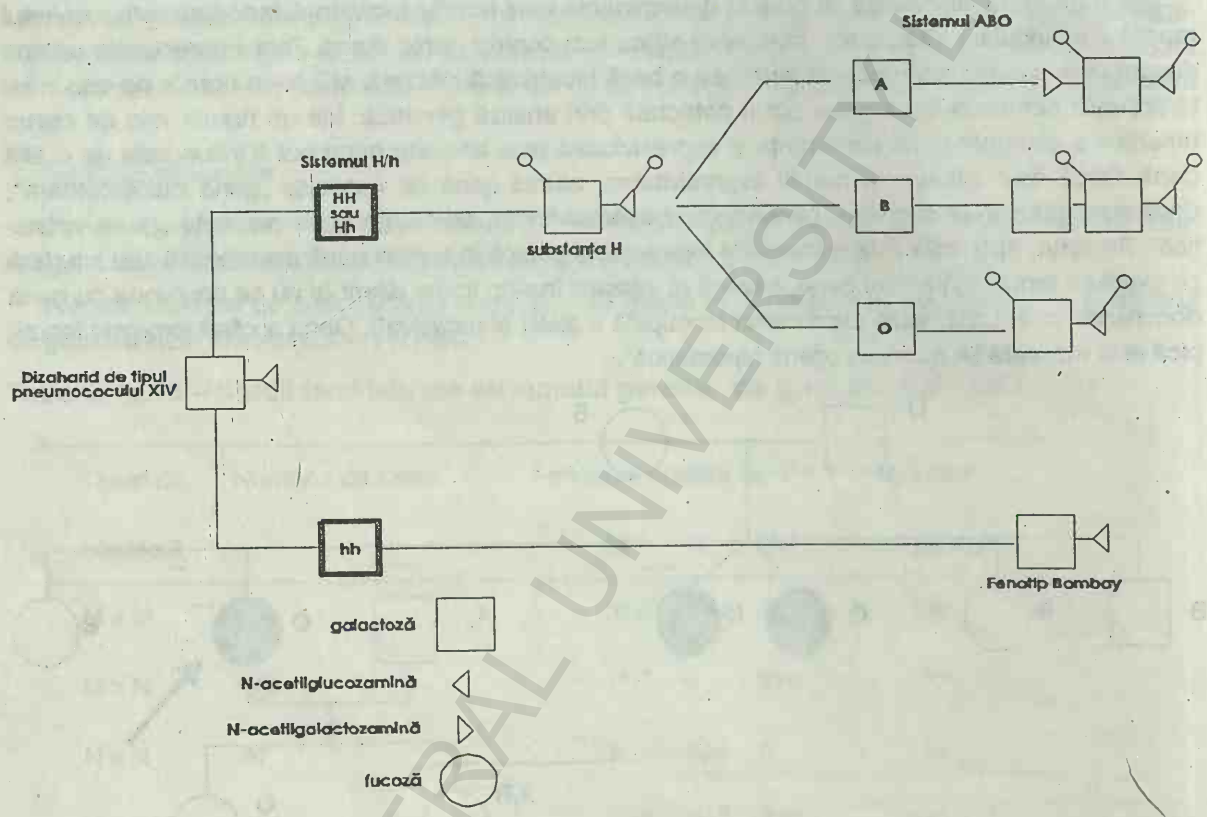
Fig. nr. 49 - Fenotipul Bombay, manifestarea genei B este suprimată de o altă genă recesivă, nealelă ei.

Cel mai analizat exemplu de epistazie umană este fenotipul Bombay. Eritrocitele persoanelor cu acest fenotip neobișnuit nu sunt aglutinate nici de serul anti-A, nici de serul anti-B, nici de serul anti-H, deși în ser există toți anticorpii specifici corespunzători. Analiza unei familii de indieni (Fig.nr.49) din apropierea orașului Bombay a arătat că purtătorii acestui fenotip au alelele AB0 normale, dar manifestarea fenotipică este mascată. O femeie de grup sanguin 0 se căsătorește cu un bărbat de grup sanguin A1, iar primul lor născut, o fetiță, are grup sanguin A1B. Analizând tabelul nr.14 putem înțelege că apariția unui copil cu fenotipul A1B nu este posibilă. Și totuși, copilul este legitim. Cum se explică? Toate eritrocitele umane prezintă antigenul H; în apariția acestui antigen este implicată gena H localizată pe cromozomul 19. Antigenul H apare prin transformarea unei substanțe precursoare similară chimic cu antigenul din capsida pneumococului XIV, sub acțiunea unei enzime (Fucozil transferaza 1) a cărei sinteză este determinată de gena H; astfel, substanța precursoare devine antigenul H asupra căruia pot acționa enzimele sintetizate de genele A sau B, devenind antigenul de grup sanguin A, respectiv B (Fig.nr.50). În absența genei H substanța precursoare nu mai poate fi transformată în antigenul H și deci enzimele sintetizate de genele A sau B nu mai au substratul asupra căruia

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

să acționeze. Persoanele care nu prezintă gena H din punct de vedere genetic sunt homozigote hh. Aceste persoane au grup sanguin aparent O, numit fenotip Bombay. Revenind la cazul prezentat, femeia respectivă prezintă fenotipul Bombay (este deci homozigotă hh și heterozigotă BO), soțul ei este HH sau Hh și A1O, iar prima lor fetiță este Hh și A1B. Gena h în formă homozigotă este o „genă epistatică" iar gena B este o „genă hipostatică". Fenotipul Bombay are o frecvență de 1/12.000 printre indienii de limba Maharatai, ce trăiesc în Bombay, și e mult mai frecvent în populațiile izolate din insula vulcanică Reunion din Oceanul Indian.

Fig. nr. 50 - Sistemele alelice ce intervin în sinteza antigenilor eritrocitari ai sitemului AB0.



Expresia fenotipică a unei gene poate fi modificată nu numai de gene localizate în alți loci (cazul epistaziei), ci și de alele ei „normale". Un exemplu de modificare alelică îl reprezintă factorul Rh. Sistemul genetic eritrocitar Rh este determinat de seturi de alele plasate în trei loci foarte apropiați pe perechea de cromozomi 1, alele care au fost numite D, C și E (indică ordinea locilor pe cromozom). Pentru fiecare locus pot exista două alele D, d, C, c și E, e, iar fiecare alelă determină apariția unui antigen distinct căruia îi corespunde un anticorp distinct, în prezența căruia se produce aglutinarea eritrocitelor ce prezintă acel antigen. Locusul D poate fi ocupat de alele D și d. Dintre acestea, alela D determină apariția antigenului D, cel mai puternic antigen în prezența căruia apare Rh+. În schimb, se crede că alela d nu determină apariția nici unui antigen specific. Persoanele cu genotipul homozigot dd sunt fenotipic Rh-. Ceilalți antigeni C, c și E, e sunt slabi și nu sunt luați în considerare în stabilirea caracterului de Rh+ sau Rh-. S-a observat că rareori, haplotipul (grup de gene din loci lincați) Cde reduce expresivitatea alelei D de pe cromozomul omolog. Persoanele Cde / cDE apare o reacție pozitivă atenuată (de obicei au o reacție pozitivă puternică), în cazul în care sunt testate cu ser anti-D.

BCU "I. CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul nr.16 – Genotipurile sistemului Rh

Genotipul în nomenclatura CDE	Frecvența printre europeni (%)	Fenotipul
cde/cde	15	Rh-
CDe/cde	32	Rh+
Cde/CDe	17	Rh+
cDE/cde	13	Rh+
CDe/cDE	14	Rh+
cDE/cDE	4	Rh+
alte genotipuri	5	Rh+ (majoritatea)

3.4. Alele letale

Cu mulți ani în urmă, geneticienii au crezut că mutațiile genelor pot schimba doar înfățișarea unui organism. Ulterior au descoperit că unele alele mutante pot fi fatale pentru organism. Mutația respectivă presupune o schimbare a fenotipului, iar noul fenotip este letal. Alela care determină moartea organismului este numită alelă letală, iar gena care a suferit o mutație prin care a devenit alelă letală, se numește genă esențială. Dacă alela letală este dominantă, atât homozigoții cât și heterozigoții vor exprima un fenotip letal, organismul moare foarte curând, neatingând vârsta reproductivă (moarte intrauterină sau imediat post-natală). Dacă alela letală este recesivă, numai homozigoții pentru acea alelă vor deceda. Existența alelelor letale recesive ale unei gene indică faptul că, produsul normal al acelei gene este esențial pentru funcționarea organismului.

La om există alele letale recesive și dominante, autozomale sau sex-linkate. Un exemplu este boala lizozomală Tay-Sachs (idiotenie amaurotică familială), determinată de o alelă letală autozomal- recesivă (plasată pe cromozomul 15) în formă homozigotă. Homozigoții apar normali la naștere, dar înainte de a împlini vârsta de un an încep să exprime primele simptome de deteriorare a sistemului nervos central.Boala evoluează progresiv: retardare severă a dezvoltării, orbire, paralizii, demență. De obicei moartea survine în jurul vârstei de 3-4 ani. Defectul genetic este reprezentat de mutația unei gene ce determină deficiența enzimei hexozaminidaza A (hex A), implicată în metabolismul sfingolipidelor necesare funcționării celulei nervoase. Absența enzimei duce la acumularea unui anumit gangliozid (G_{M2}) în celulele ganglionare din creier. Heterozigoții pot fi detectați prin examene enzimatice în ser și/sau fibroblasti, relevându-se o rată de 40-60% din activitatea normală a enzimei. Este frecvent întâlnită la evreii Ashkenazi, iar 3% dintre evreii europeni sunt purtători sănătoși.

Letalele dominante nu pot fi studiate decât în cazul în care boala apare după ce organismul a atins vârsta reproductivă. Un exemplu este tulburarea autozomal dominantă corea Huntington (alela letală este plasată pe cromozomul 4). Simptomatologia este caracteristică: mișcări involuntare, degenerarea progresivă a sistemului nervos central, demență. De regulă, boala debutează în a treia sau a patra decadă a vieții (rareori în copilărie). Moartea survine după 4-20 de ani de la debut. Datorită ex-

BCU "ALEXANDRU IOAN CUZA" UNIVERSITY LIBRARY

primării fenotipice tardive a alelei letale dominante indivizii pot să transmită alela descendenților lor, înainte de a ști că sunt bolnavi. Astăzi este posibil diagnosticul bolii chiar la indivizii asimptomatici care descind dintr-un părinte bolnav (se folosește tehnica ADN-ului recombinant prin care poate fi identificată gena mutantă). Corea Huntington are o frecvență de 4-7/100.000 iar noile mutații apar rar ($5x10^{-6}$ per gamet per generație).

Cazurile de gene letale sex-linkate au fost descrise la ereditatea X-linkată (Fig.nr.44)

GAMEȚI		SPERMATOZOIZI	
		1/2 X+	1/2 Y
OVULE	1/2 X+	1/4 X+/X+ fete normale	1/4 X+/Y băieți normali
	1/2 X^{LETAL}	1/4 X+/X^{LETAL} fete normale	1/4 X^{LETAL}/Y băieți care mor înainte de naștere

Fig.nr.51 Segregarea unei gene X-linkat recesive letale în cazul unei căsătorii între o femeie purtătoare normală şi un bărbat normal. Sex- ratio al născuților vii este de 2/3 fete:1/3 băieți, în loc de 1:1.

3.5.O singură genă cu efecte multiple – pleiotropia

Pleiotropia reprezintă capacitatea unei gene de a exprima la același individ efecte fenotipice multiple, distincte și aparent neînrudite între ele. Efectele multiple ale unei singure gene pot fi explicate în mai multe moduri. O deficiență enzimatică cauzată de o genă mutantă poate fi activă doar într-un singur țesut determinând anomalii fenotipice ale țesutului respectiv, alteori poate influența mai multe țesuturi inducând alterări diverse sau efecte pleiotropice. Conceptul de pleiotropie contravine principiilor geneticii moleculare, conform cărora o genă are o singură acțiune biochimică. Acest concept este util pentru descrierea sindroamelor umane care se încadrează în modelele de transmitere mendeliană.

Să considerăm cazul în care defectului primar (mutația genică) i se succed o serie ordonată de evenimente care contribuie la formarea unui anumit tablou clinic. De exemplu, efectele multiple ale deficienței enzimei fenilalanin hidroxilaza care catalizează hidroliza fenilalaninei în tirozină. Deficiența enzimatică este condiționată de o genă mutantă recesivă plasată pe cromozomul 12q. Mutanții homozigoți, lipsiți de activitatea enzimatică a fenilhidroxilazei, au o concentrație crescută de fenilalanină plasmatică, care pe o cale metabolică alternativă va fi transformată în acid fenilpiruvic ai cărui derivați sunt implicați în apariția unor tulburări clinice diverse: retard psihomotor grav, microcefalie, hipopigmentație, piele uscată și aspră, convulsii. Toate aceste trăsături clinice caracterizează fenilcetonuria și pot fi reduse la un singur defect primar, deficiența enzimatică.

În cazul anemiei falciforme, s-a observat un „arbore genealogic al cauzelor" (Fig.nr.52), care începe cu defectul molecular primar, substituția de baze, și se ramifică într-o succesiune legică de tulburări: distrugerea eritrocitelor, anemie, paloare, oboseală, tromboze vasculare, ulcere ale gambelor, infarct splenic etc.

În cazul diabetului zaharat juvenil, punctul de plecare este deficiența insulinică (gena mutantă este pe cromozomul 6)(Fig.nr.53). Din exemplele prezentate se poate observa că defectului primar (mutația genică) i s-au succedat o serie ordonată de evenimente care contribuie la formarea unei anumit tablou clinic. În alte cazuri, succesiunea evenimentelor este neclară pentru că se asociază anomalii ce nu au aparent o legătură cauzală. Ce defect biochimic poate condiționa în același timp degenerarea retinei și polidactilia, observate în sindromul Laurence-Moon-Biedl? Explicația ar putea fi dată de existența unei gene mutante autozomale recesive care condiționează atât anomalii ale degetelor cât și retinita pigmentară. Sindromul Laurence-Moon-Biedl se caracterizează prin hiperadipozitate, hipogenitalism, retard psihic, tulburări de vedere și polidactilie; este frecvent întâlnit în populația arabă din Kuwait.

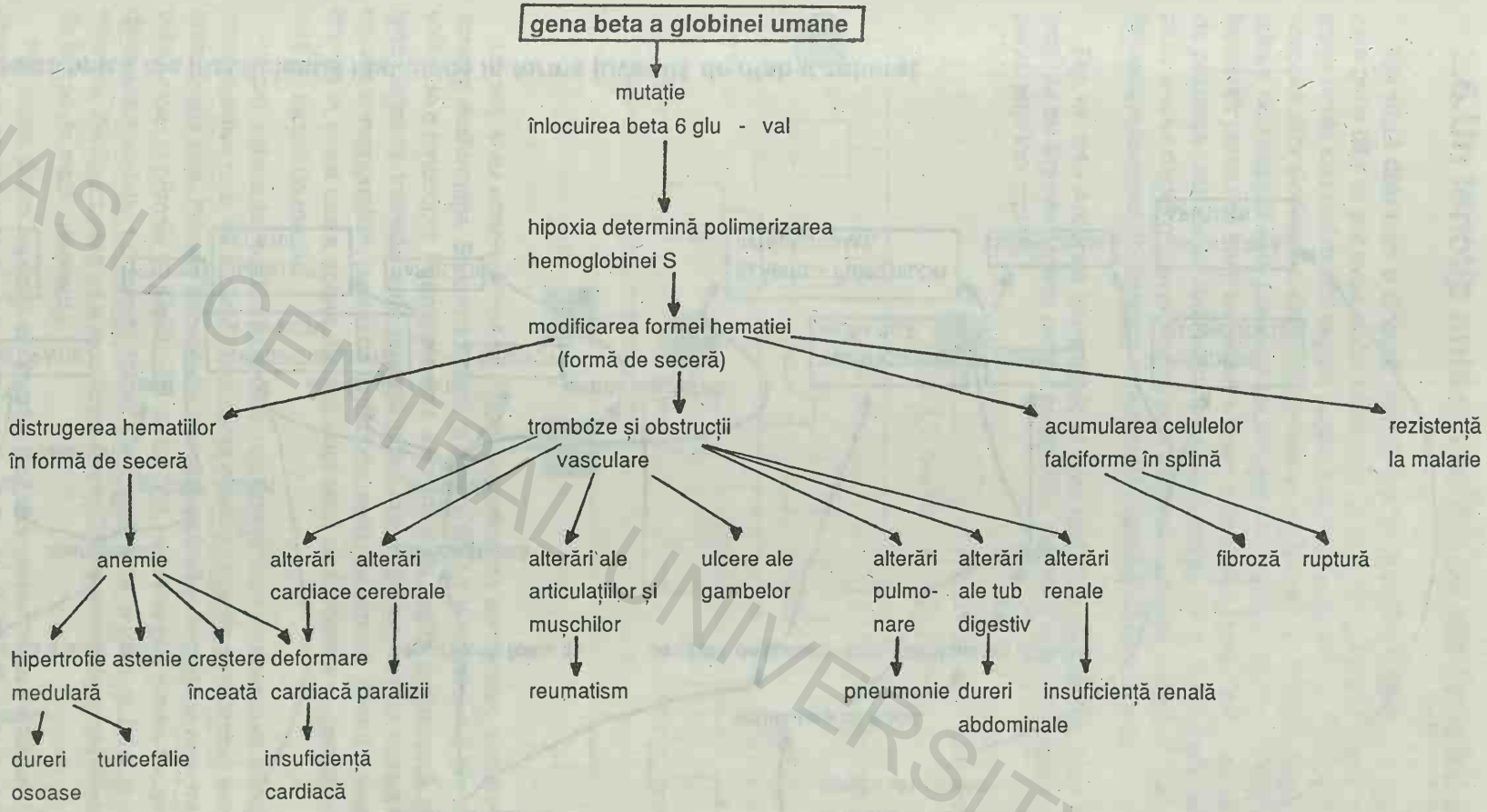


Fig.nr.52
"Arborele genealogic" al cauzelor în anemia falciformă

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

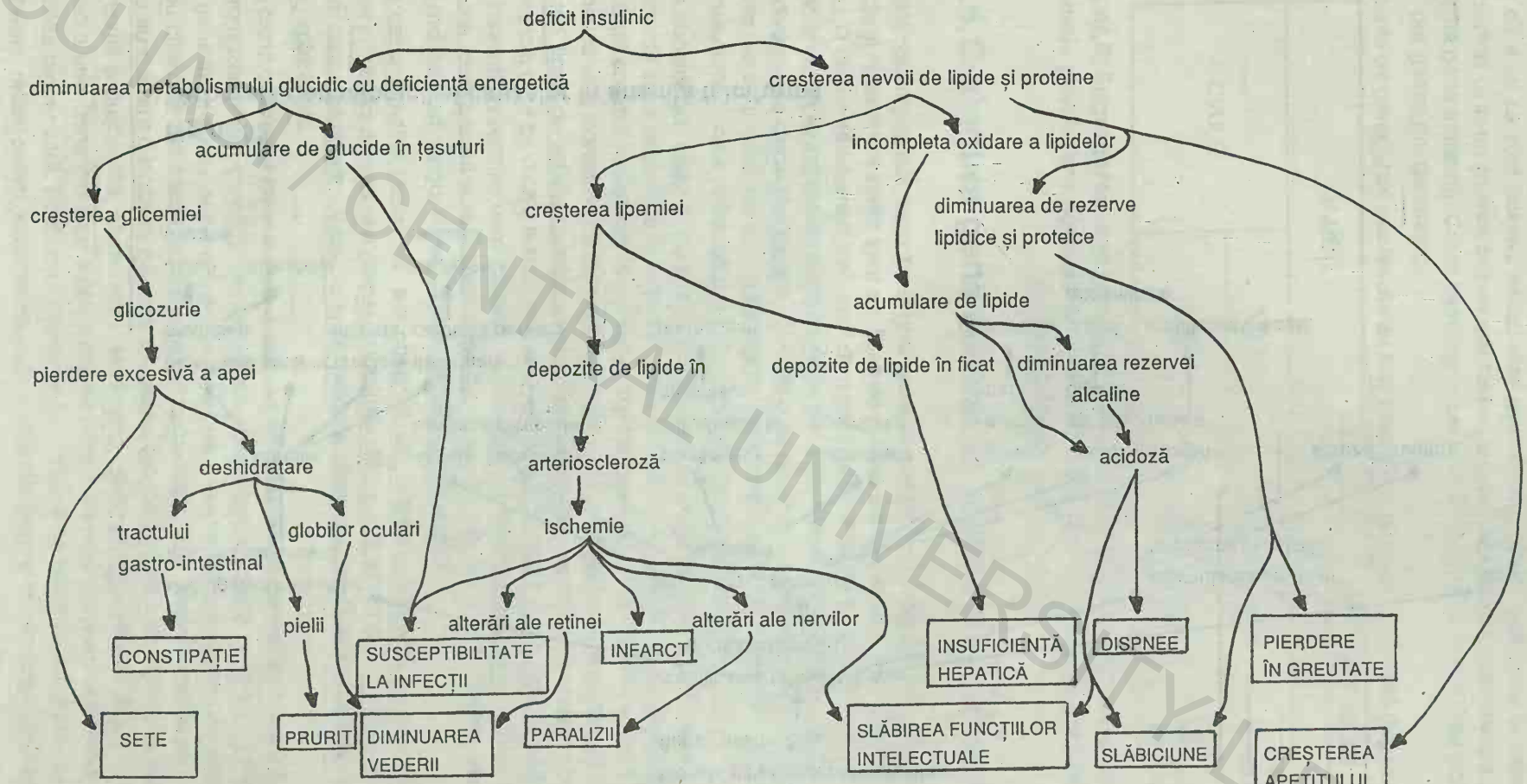


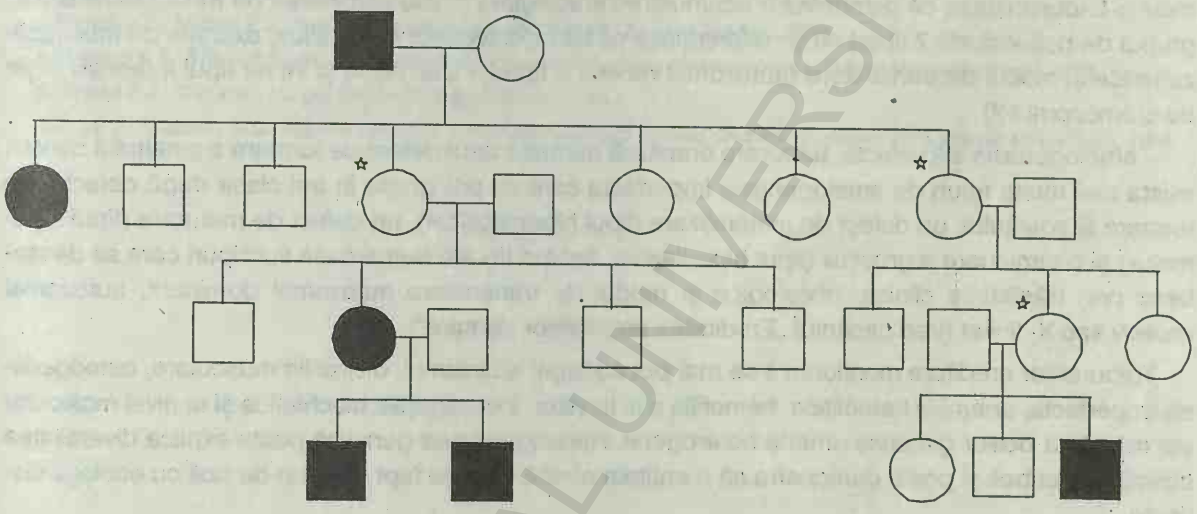
Fig.nr.53
Efectele pleiotropice ale insuficienței insulinice în forma juvenilă de diabet zaharat

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

3.6.Un fenotip unic condiționat de factori diverși

Am văzut deja cum o singură genă poate avea efecte fenotipice multiple, dar există și situații în care gene diferite pot avea efecte fenotipice similare. Un exemplu în acest sens este polidactilia (prezența unuia sau mai multor degete suplimentare), prezentată ca malformație de sine stătătoare și nu asociată altor sindroame. Există multe forme de polidactilie care au o bază genetică: cea mai comună printre nou-născuți este prezența unui deget mic supranumerar la mână (la adulți nu apare aceiași frecvență pentru că mulți au suferit o intervenție chirurgicală corectivă), alte forme sunt reprezentate de prezența unui deget rudimentar în aceiași poziție ca și cazul precedent, prezența unui police în plus, a unui deget mic supranumerar la picior și dublarea indexului. Aceste forme de polidactilie se transmit autozomal dominant cu o penetranță incompletă (Fig.nr.54).

Fig. nr. 54 - Arborele genealogic al unei familii cu polidactilie. Cele trei persoane indicate cu * prezintă cu siguranță gena pentru polidactilie, dar nu o exprimă fenotipic. Este un exemplu tipic de penetranță incompletă.



La om, s-au observat însă și cazuri sporadice de polidactilie, indivizii afectați neavând rude cu aceeași malformație. Se consideră că la acești indivizi, la care nu s-a identificat o bază genetică, ar fi vorba de o fenocopie. **Fenocopia** este o anomalie de origine mezologică, care imită un fenotip de origine genetică. Individul care prezintă o fenocopie, are un fenotip mutant dar nu prezintă genotipul mutant corespunzător, pentru că factorii de mediu au simulat efectul fenotipic al genei mutante. Polidactilia în acest caz a apărut datorită unor erori de formare a degetelor în timpul ontogenezei, cauzată de factori de mediu.

La om, cataracta, surditatea și defectele congenitale de cord sunt condiționate de mutații autozomale recesive rare, iar focomelia (absența oaselor lungi ale membrelor) este condiționtă de o mutație autozomală rară. Primele trei defecte pot apărea însă și în cazul în care mama este infectată cu virusul rubeolei în primele 12 săptămâni de sarcină, iar un fenotip similar focomeliei a fost produs de medicamentul sedativ talidomidă folosit de mamă între a 35-a și 50-a zi de sarcină. Toate aceste exemple, demonstrează că o modificare fenotipică nu este obligatoriu ereditară, ci poate fi cauzată și de factori de mediu deosebiți.

Pot exista și alte explicații ale apariției cazurilor sporadice cu fenotipuri modificate. O explicație posibilă ar fi oferită de **heterogenitatea genetică**, situație în care trăsături fenotipice aparent similare sunt produse de gene mutante diferite, alele sau nealele. Astfel, tulburări ereditare similare clinic pot fi cauzate de mutații diferite ce afectează același locus – **heterogenitatea alelică** – sau mutații care afectează loci diferiți – **heterogenitatea nealelică**. Studiul biochimic al tulburărilor ereditare umane a permis identificarea corectă a tipurilor și subtipurilor multor sindroame, considerate până nu de mult

BCU CLUJ "LUCIAN BLAGA" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

o singură entitate clinică; în realitate, fiecare tip sau subtip este condiționat de o mutație distinctă. Majoritatea bolilor ereditare umane manifestă heterogenitate genetică pentru că trăsăturile clinice similare care le caracterizează sunt rezultatul unor mutații recesive, dominante sau legate de cromozomul X. De exemplu:

– sindromul Ehlers-Danlos, tulburare ereditară datorată unui defect de sinteză a colagenului, ce determină o hiperlaxitate a pielii, fragilitate vasculară tegumentară exagerată, dislocări articulare prin hiperlaxitate, afectări cardiovasculare; în cadrul sindromului se disting cel puțin 8 variante a căror individualitate este determinată de frecvența și intensitatea de exprimare a semnelor clinice, de suportul biochimic, de modul de transmitere (tipul I, II și III se transmit autozomal dominant și reprezintă exemple ale heterogenității alelice pentru că există o variabilitate redusă printre membrii aceleiași familii; alte forme ale sindromului Ehlers-Danlos sunt moștenite autozomal recesiv – tipul VI și chiar X-linkat recesiv – tipul V, ceea ce arată că mutațiile au apărut în loci diferiți ilustrând heterogenitatea nealelică).

– mucopolizaharidozele, grup de boli ereditare metabolice datorate unui defect al enzimei lizozomale α-L-iduronidaza ce determină o acumulare intracelulară și/sau eliminarea de mucopolizaharide; grupul de boli include 7 tipuri ce se diferențiază pe baza defectelor enzimatice, excreția de mucopolizaharide și modul de transmitere (autozomal recesiv – tipurile I, III, IV, VI și VII iar tipul II recesiv legat de cromozomul X).

– amelogenesis imperfecta, tulburare ereditară datorată unui defect de formare a smaltului dentar; există mai multe tipuri de amelogenesis imperfecta care se pot grupa în trei clase după defectul de formare al smaltului; un defect de mineralizare (tipul hipocalcificat), un defect de maturare (tipul hipomatur) și o diminuare a grosimii (tipul hipoplastic); fiecare tip are numeroase subtipuri care se deosebesc prin trăsăturile clinice, histologice și modul de transmitere autozomal dominant, autozomal recesiv sau X- linkat (vezi capitolul „Ereditatea anomaliilor dentare").

Tulburărilor ereditare menționte li se mai pot adăuga: albinismul, distrofiile musculare, osteogenesis imperfecta, anemiile hemolitice, hemofilia ș.a. În viitor, investigațiile biochimice și la nivel molecular vor mări lista bolilor genetice umane heterogene. Heterogenitatea genetică poate explica diversitatea clinică a unei boli și poate demonstra că o entitate clinică este de fapt un grup de boli cu etiologii distincte.

3.7. Poate fi ereditar un anumit caracter?

Interacțiunile dintre gene sunt complexe, iar metodele de studiere a caracterelor umane ereditare nu aduc totdeauna rezultate clare. Pentru a stabili dacă un anumit fenotip este determinat sau nu de factori genetici sunt necesare două criterii:

(1) Caracterul trebuie să fie mai frecvent printre rudele individului ce prezintă acel caracter comparativ cu populația generală. Dacă transmiterea caracterului este condiționată de o singură genă și nu apar alți factori modificatori, se vor identifica raporturi numerice precise în favoarea ipotezei genetice. În schimb, dacă sunt implicate două sau mai multe gene în determinismul acelui caracter, și dacă mai apar și factori modificatori, ipoteza genetică apare mai puțin clară.

(2) Caracterul nu trebuie să apară la persoane neînrudite supuse acelorași condiții ambientale. Acest criteriu ajută la eliminarea infecțiilor, toxicilor ambientali, carențelor alimentare, și a altor condiții ce pot influența o familie sau o populație dintr-un anumit teritoriu. Oricum, anumiți agenți infecțioși pot mima ereditatea biologică: de exemplu, sifilisul și alte boli de origine virală pot fi transmise de la mamă la făt prin traversarea placentei.

Aceste criterii sunt necesare dar nu totdeauna suficiente pentru a stabili natura ereditară a unui caracter uman. Uneori se pot adăuga acestora și alte observații care pot fi în favoarea unei baze genetice a unui caracter.

BCU MIHAI EMINESCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(3) Caracterul apare la o vârstă caracteristică fără să fie precedat de alte evenimente. La naștere sunt prezente multe boli genetice, dar la fel de multe pot fi și anomaliile congenitale care nu sunt condiționate de un anumit genotip. Alte boli genetice pot prezenta o variabilitate a vârstei de apariție (corea Huntington).

(4) Frecvența caracterului diferă între populații separate. Populațiile umane diferă între ele prin frecvența multor alele; caracteristicile rasiale și etnice pot sugera diferențe genetice dar deseori este dificil de deosebit factorii genetici de cei ambientali.

(5) Concordanța caracterului este mai mare la gemenii monozigoți comparativ cu gemenii dizigoți.

(6) Un anumit caracter uman este analog unui caracter ereditar observat la animalele de experiență. Cercetătorii pot achiziționa date despre o boală genetică umană studiind animalele care manifestă același defect ereditar.

Bibliografie

1.Connors J.M., Ferguson-Smith M.A.: Essential Medical Genetics, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984.

2.Ginsburg V.: Enzymatic basis for blood groups, Methods Enzymol., 36:131-149, 1972.

3.Mange A.P., Mange E.J.: Genetics: Human Aspects, 2nd ed., Sinauer Ass.Inc., 1990

4.Mourant A.E.: The distribution of human blood groups and other polymorphissms, Oxford University Press, 1976.

5.Russell P.J.: Genetics, HarperCollins College Publish., 1994

6.Vogel F., Motulsky A.G.: Human Genetics – Problems and Approaches, 2nd ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1986

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul **4**

Ereditatea multifactorială

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În capitolele precedente s-a arătat că un anumit caracter normal sau patologic, este rezultatul acțiunii unei singure gene (monogenic sau unifactorial), deși în unele cazuri exprimarea acelei gene putea fi influențată de interacțiunea cu alte gene. Totuși, în multe situații, s-a observat că un anumit caracter prezintă o tendință familială iar proporția de rude care manifestă acel caracter este de obicei în jurul valorii de 5%, fiind mult mai mică decât cea așteptată pentru un caracter unifactorial. S-a sugerat că incidența familială scăzută a caracterului s-ar datora penetranței incomplete a genei. Această explicație este nesatisfăcătoare, pentru că mai mult ca sigur că la apariția acestor caractere concură pe de o parte mai multe gene (poligenie), iar pe de altă parte factori ambientali (Fig.nr.55).

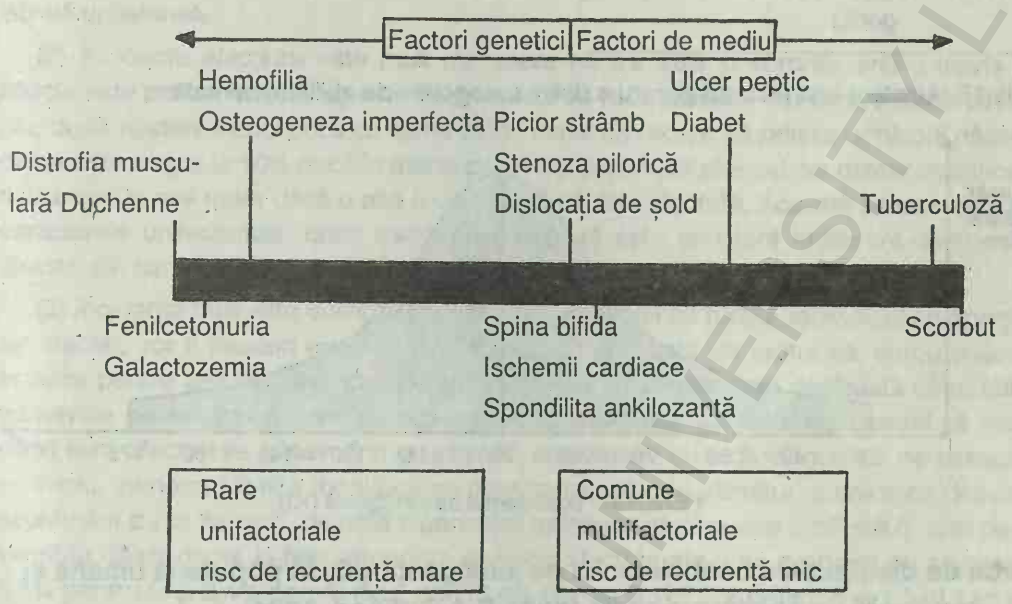


Fig. nr. 55 Boli umane reprezentate ca un spectru, variind de la boli condiționate exclusiv genetic la boli condiționate în mare măsură de mediu

Ereditatea multifactorială este rezultatul interacțiunii mai multor gene cu efecte aditive mici, care crează predispoziția genetică pentru un anumit caracter, predispoziție care se exprimă fenotipic numai în prezența unor factori de mediu favorizanți.

Multe caractere umane normale sunt considerate caractere multifactoriale: inteligența, statura (înălțimea), culoarea pielii, dermatoglifele, tensiunea arterială. Aceste caractere au o distribuție continuă în populație (spre deosebire de caracterele monogenice determinate de o genă dominantă și de alela ei recesivă, când în populație apar doar două fenotipuri: unul dominant și altul recesiv; curba de distribuție a acestor caractere este discontinuă și prezintă două vârfuri), și sunt caractere cantitative, care pot fi măsurate. Caracterele cu distribuție continuă se dispun după o curbă gaussiană, caracterul variind de la un fenotip extrem la altul fără întrerupere. De exemplu, în cazul inteligenței, la o extremă a curbei de distribuție (dreapta), se găsesc persoanele cu inteligență limitată al căror IQ este sub 60. La extrema cealaltă a curbei de distribuție (stânga), se găsesc persoanele foarte inteligente cu IQ ce depășește valoarea de 140, dar media curbei de distribuție corespunde majorității indivizilor (Fig.nr.56). IQ sau coeficientul de inteligență se calculează raportând vârsta mintală la vârsta cronologică, multiplicat apoi cu 100. Valoarea lui variază între 0 – 200. În ceea ce privește coeficientul de inteligență, s-a observat că descendenții unui cuplu au o valoare medie între valoarea IQ a părinților și media populațională.

BCU "Ovidius" Constanța

IQ	Clasificare descriptivă
0-25	profund retardat, idiot
26-40	sever retardat, imbecil
41-55	retardat
56-70	ușor retardat, debil mintal
71-85	învață greu, la limită
86-115	**normal**
116-130	strălucit
131-145	dotat
146-200	geniu

- diferența de 15 puncte a fost utilizată pentru a defini categoriile de abilitate mintală.

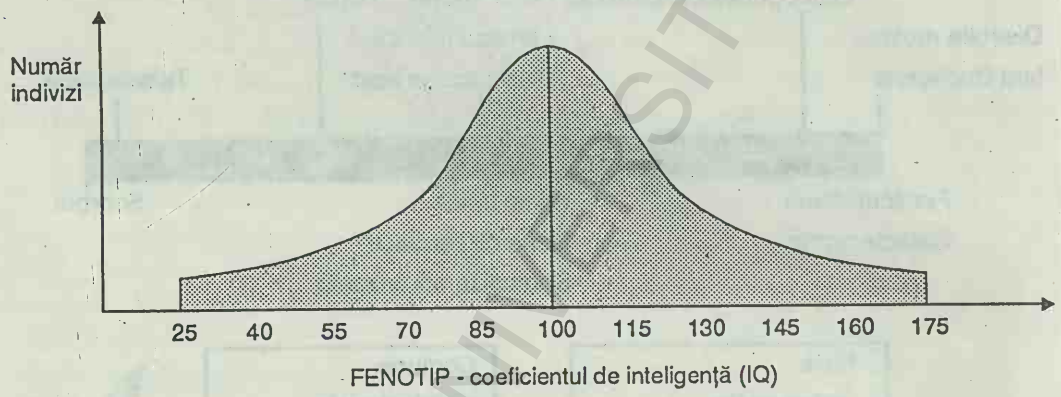


Fig.nr.56 Curba de distribuție a coeficientului de inteligență (IQ) în populația umană şi categorii de abilitate mintală (după E.A.Carlson, 1984).

Modelul eredității cu prag

Bolile multifactoriale umane sunt frecvente și importante. Dintre caracterele umane patologice care respectă legile eredității multifactoriale fac parte: unele malformații congenitale izolate (cardiopatii congenitale, buza de iepure ± despicătura palatină, defecte de închidere a tubului neural), schizofrenia și psihoza maniaco-depresivă, unele „boli ale societății moderne" (hipertensiunea, diabetul zaharat, spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă, ulcerul peptic, boli coronariene, astmul bronșic, și o mare parte a bolilor tumorale). Ateroscleroza, de exemplu, apare pe un teren genetic (poligenic) în prezența unor factori ambientali (factori de risc „majori" cum ar fi hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială, fumul de țigară, și factori de risc „minori" ca, obezitatea, viața sedentară, stressul). Într-o populație aceste caractere au o distribuție discontinuă sau o distribuție cu prag, existând doar două clase fenotipice distincte: sănătoși și bolnavi (Fig.nr.57).

În cazul bolilor multifactoriale se aplică regula „totul sau nimic" (prezența sau absența bolii): fiecare dintre genele ce participă cu un efect individual cumulativ la formarea predispoziției genetice, poate să crească sau să diminueze susceptibilitatea la boală a unui individ, producând apropierea sau depărtarea acesteia de un prag ipotetic deasupra căruia boala apare iar dedesubtul lui boala nu există. **Pragul** reprezintă numărul critic de gene care crează predispoziția la boală, predispoziția este convertită în boală clinică de factori de mediu declanșatori. Susceptibilitatea la boală include nu numai predispoziția genetică dar și sensibilitatea individului la acțiunea factorilor de mediu care sunt responsabili de dezvoltarea bolii. Susceptibilitatea se distribuie în populație după o curbă gaussiană, considerându-se că fiecare individ prezintă un anume risc pentru manifestarea unui caracter patologic. În familiile bolnavilor, curba susceptibilității este deplasată spre dreapta, pentru că rudele bolna-

BIBLIOTECA UMF "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

vului au în comun cu acesta o parte din „genele susceptibilității", procentul de subiecți care prezintă boala fiind foarte mare printre rudele de gradul I (Fig.nr.58). În populația generală proporția de indivizi ce trec dincolo de prag reprezintă incidența populațională a bolii, iar printre rudele probandului proporția de indivizi de deasupra pragului reprezintă incidența familială.

Caracteristicile bolilor multifactoriale

(1) Incidența bolii va fi mai mare printre rudele indivizilor sever afectați pentru că aceștia se găsesc într-o extremă a curbei susceptibilității și au un număr mai mare de gene susceptibile care contribuie la apariția caracterului . De exemplu, proporția rudelor afectate este de 6% în cazul în care probandul are despicătură labiopalatină bilaterală, și numai de 2,5% în cazul în care probandul are despicătură labială unilaterală.

(2) Incidența afecțiunii este mult mai mare printre frații și surorile dintr-o fratrie în care primul născut este probandul și crește cu cât numărul de rude afectate din familie este mai mare. De exemplu, după nașterea unui copil cu spina bifida riscul de recurență printre următorii născuți este de 5%, dar acesta crește la 10% dacă în fratrie primii doi copii sunt afectați, iar datele statistice sugerează că riscul este și mai mare dacă o altă rudă apropiată este afectată. Această situație este total diferită de caracterele unifactoriale, unde riscul de recurență este constant indiferent de numărul de indivizi afectați din familie.

(3) Incidența bolii este diferită în funcție de sex, astfel că rudele individului ce aparține sexului mai rar afectat, vor fi deseori mai afectate. Explicația ar fi dată de faptul că, curba susceptibilității este aceeași pentru ambele sexe dar, pentru sexul mai rar afectat este deplasată către stânga pentru că au nevoie de mai multe gene de susceptibilitate pentru a depăși pragul, astfel că indivizii respectivi când sunt afectați se găsesc într-o extremă, comparativ cu indivizii normali de același sex cu ei. De exemplu, stenoza pilorică (boală ce se caracterizează prin vărsături cronice ce debutează la câteva săptămâni de la naștere, datorită hipertrofiei musculaturii circulare a pilorului) este de 5 ori mai frecventă la băieți decât la fete; proporția de rude afectate ale unui proband de sex masculin este de 5,5% pentru fii și 2,4% pentru fiice, dar 19,4% pentru fii și 7,3% pentru fiice când cazul index este de sex feminin (Tabelul nr. 17 și Fig.nr.59).

Tabelul nr.17 – Frecvența (%) copiilor afectați de stenoză pilorică

Probandul	Fii	Fiicele	Frații	Surorile
Bărbat	5, 5 (11x)	2, 4 (24x)	3, 8 (8x)	2, 7 (27x)
Femeie	19,4 (38x)	7,3 (70x)	9,2 (18x)	3,8 (38x)
Incidența populațională	0, 5	0, 1		

•numerele din paranteze reprezintă creșterea față de frecvența populațională.

(4) Riscul de recurență scade progresiv când se trece de la gradul de rudenie I la gradul de rudenie II, III, ajungându-se la valori apropiate celui din populația generală (Tabelul nr.18 și Fig.nr.57). Rudele de gradul I (părinți, frați și surori, fii și fiice) ale probandului au 1/2 din gene comune cu acesta, curba susceptibilității fiind deplasată spre dreapta față de cea a populației generale; rudele de gradul II (bunici, nepoți, unchi, mătuși) ale probandului au numai 1/4 din gene comune cu acesta iar curba susceptibilității va fi orientată spre dreapta dar mai aproape de cea a populației generală comparativ cu cazul precedent; rudele de gradul III (văr primar, străbunic, strănepot) au în comun cu cazul index 1/8 din genele lor, astfel că, curba susceptibilității va fi deplasată către dreapta față de cea a populației generale, dar mult mai aproape de ea.

BUCUREȘTI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

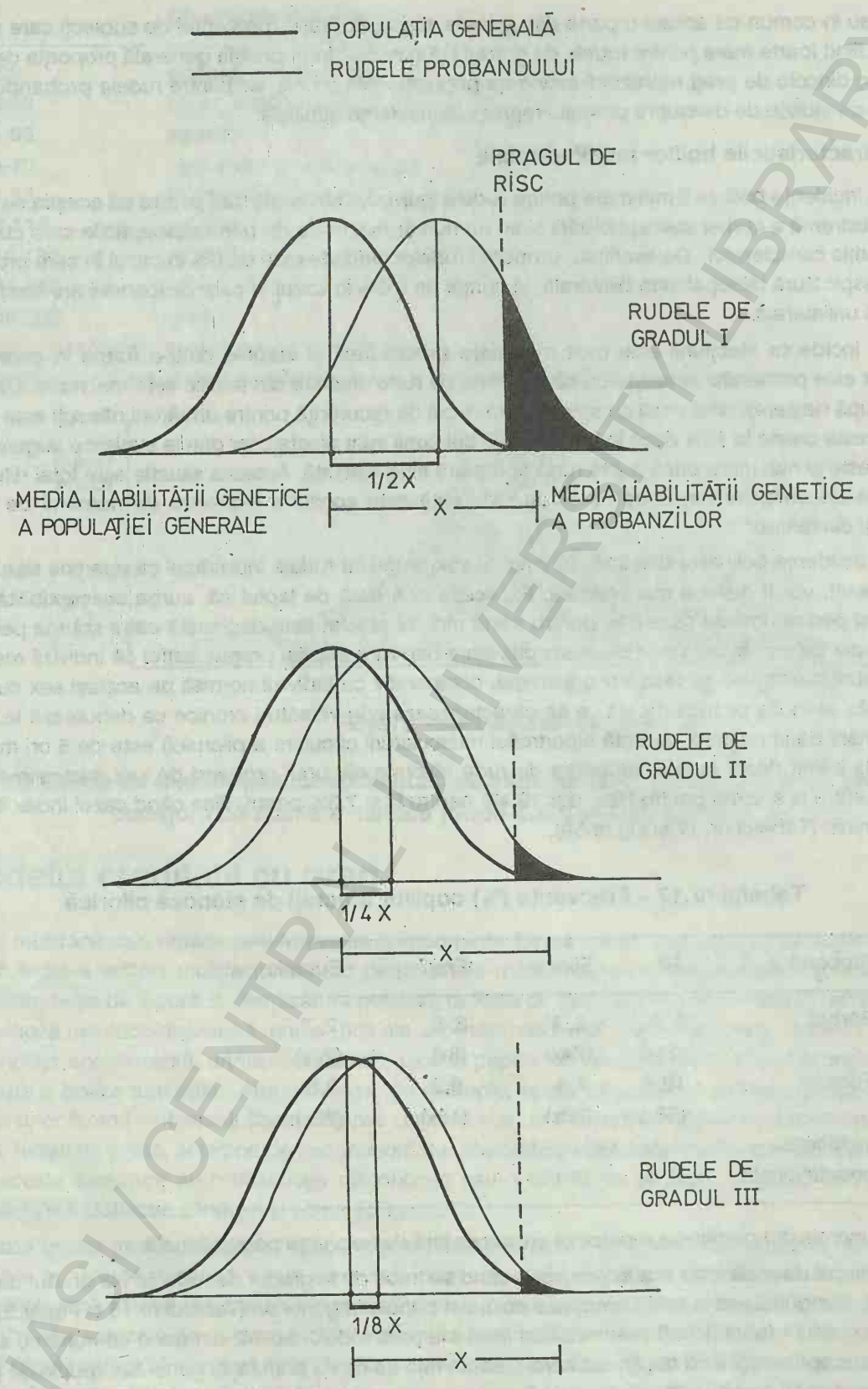


Fig. nr. 57. Modelul eredității multifactoriale cu prag:distribuția susceptibilității genetice printre rudele unui proband; X = este media diferenței susceptibilității între proband și populația generală

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

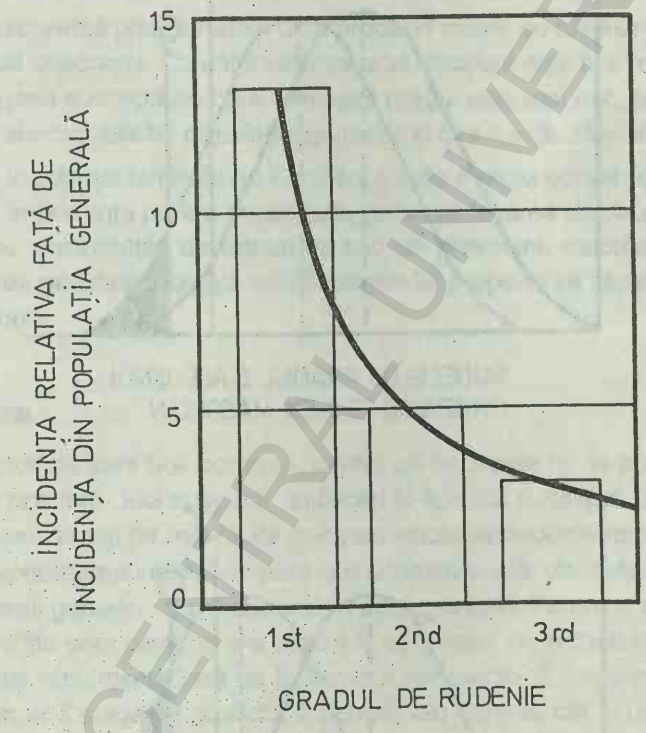


Fig. nr. 58 Modelul eredității multifactoriale cu prag: riscul relativ de îmbolnăvire pentru rudele unui proband

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

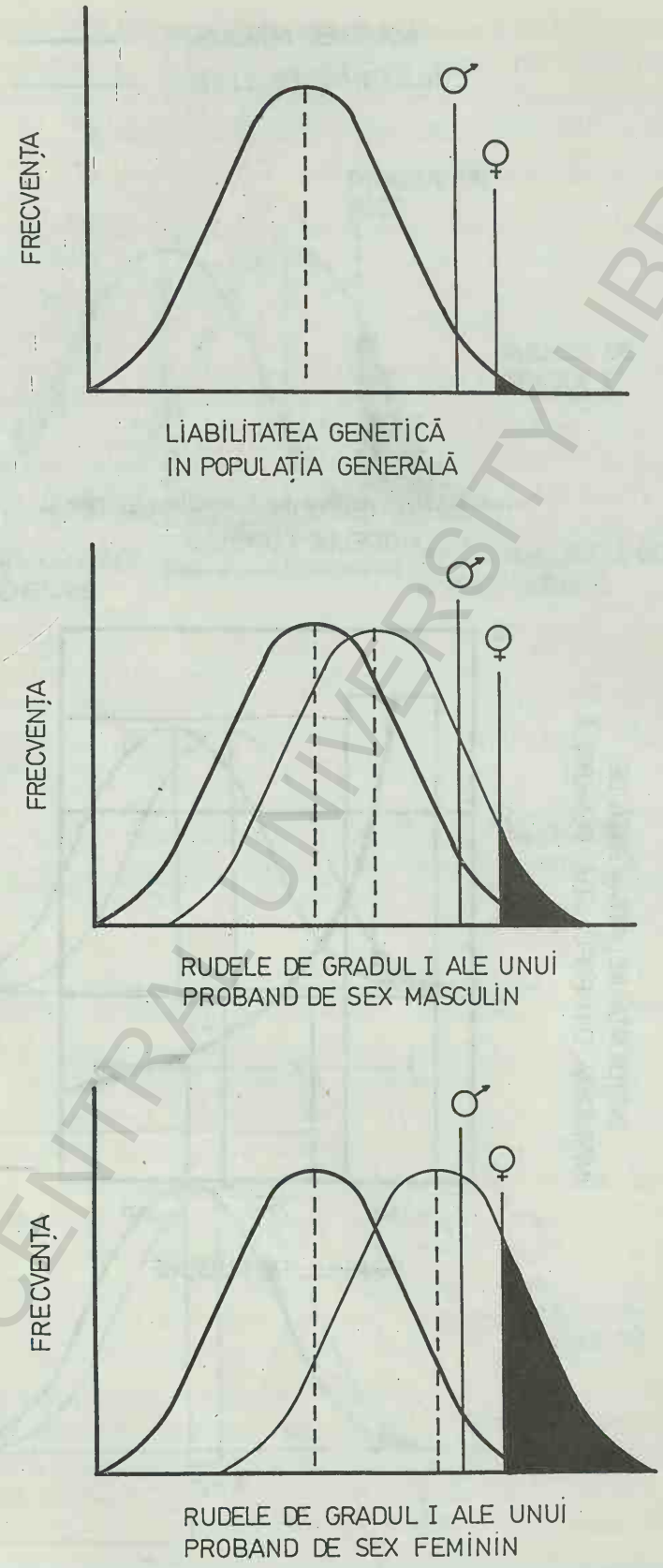


Fig. nr. 59 Modelul eredității multifactoriale cu prag: distribuția susceptibilității genetice printre rudele probandului este diferită în funcție de sexul acestuia

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul nr.18 – Riscul de recurență la rudele de gradul I, II şi III ale unui individ afectat în cazul câtorva malformații congenitale.

Malformația	Incidența raportată la populația generală				
	Incidența în populația generală	gemeni monozigoți	rudele de gradul I	rudele de gradul II	rudele de gradul III
– despicătura labială (±palatină)	0,001	x400	x40	x7	x3
– picior strâmb congenital	0,001	x300	x25	x5	x2
– defecte de tub neural	0,002	—	x8	—	x2
– dislocația de șold (la femei)	0,002	x200	x25	x3	x2
– stenoza pilorică (la bărbați)	0,005	x80	x10	x5	x1,5

(5) Riscul de recurență printre rudele unui proband crește cu cât frecvența bolii sau malformației în populația generală descrește. Cu cât incidența unei afecțiuni este mai mare în populația generală, cu atât numărul de gene susceptibile care formează pragul este mai mic, observându-se o diferență mai mică între media susceptibilității populației generale și cea a indivizilor afectați.

Determinarea incidenței familiale nu furnizează date despre contribuția factorilor genetici în etiologia bolii dar este importantă pentru consultația genetică (aflarea de date referitoare la boală, evoluția și prognosticul ei, posibilitățile de tratament sau de prevenire, calcularea riscului empiric de recurență). Investigarea genetică a bolilor multifactoriale își propune să identifice locii individuali ce contribuie la etiologia bolii.

Heritabilitatea

Bolile multifactoriale sunt boli comune, pentru că frecvența lor în populația este de 1:1000; afectează indivizii ce prezintă „loci suspecți" implicați în apariția susceptibilității la boală. „Locii suspecți" sunt de obicei reprezentați de mai multe gene cu efecte individuale mici, aditive. Nu este încă posibil să stabilim susceptibilitatea individului pentru o anumită boală, dar este posibil să estimăm cât de importanți sunt factorii genetici sau ambientali în etiologia bolii. Pentru a estima rolul jucat de ereditate sau mediu în apariția unui caracter s-a recurs la conceptul de **heritabilitate**. Conceptul de heritabilitate a bolilor a fost recunoscut încă de la începuturile medicinii (Hipocrate a observat că atât caractere normale cum ar fi culoarea albastră a ochilor sau calvița, cât și caractere patologice, cum ar fi epilepsia, se transmit în cadrul unei familii după un model similar, considerând că ereditatea este implicată) și este folosit în special în genetica cantitativă (genetica care studiază ereditatea caracterelor continue, acele caractere cu un spectru de fenotipuri).

Heritabilitatea este definită ca parte din varianța (factorii genetici și de mediu care pot varia independent fără ca fenotipul să se modifice) fenotipică totală condiționată genetic. Se exprimă procentual și se folosește abrevierea h^2. Heritabilitatea se poate calcula cunoscând incidența caracterului printre rudele probandului și în populația generală. Cu cât valoarea heritabilității este mai mare cu atât factorii genetici au o contribuție mai mare în etiologia bolii. În tabelul nr.19 sunt prezentate estimări ale heritabilității în unele afecțiuni multifactoriale umane.

BCU "IOAN SLAVICI" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul nr.19 – Estimarea heritabilității în cazul unor caractere patologice multifactoriale umane

Caracterul	Frecvența bolii (%)	Heritabilitatea (%)
Schizofrenia	1	85
Astm bronșic	4	80
Despicătura labială ± palatină	0, 1	76
Stenoza pilorică congenitală	0,3	75
Spondilita ankilozantă	0, 2	70
Picior strâmb congenital	0, 1	68
Boli coronariene	3	65
Hipertensiune	5	62
Dislocația congenitală de șold	0, 1	60
Anencefalia și spina bifida	0, 5	60
Ulcerul peptic	4	37
Boli congenitale de cord	0, 5	35

Estimarea heritabilității are totuși unele limitări, care o fac să fie unul din conceptele greșit înțelese în genetică:

–Heritabilitatea nu indică ce proporție din fenotipul individual este influențată genetic, pentru că heritabilitatea este caracteristică unei populații și nu individului.

–Dacă valoarea heritabilității este 0, ar fi incorect să considerăm că genele nu joacă nici un rol în dezvoltarea acelui caracter, ci mai de grabă că toți indivizii din grupul respectiv sunt genetic uniformi. Invers, dacă heritabilitatea este mare aceasta nu înseamnă că trebuie să negăm influența factorilor de mediu în dezvoltarea acelui caracter; valoarea ridicată a heritabilității poate însemna că factorii de mediu care influențează acel caracter sunt relativ uniformi printre indivizii studiați.

–Heritabilitatea nu este fixă pentru un anumit caracter, valoarea ei pentru un anumit caracter depinzând de compoziția genetică și factorii de mediu specifici unei populații.

–Concluziile despre natura diferențelor dintre populații nu pot fi influețate de valoarea heritabilității.

Heritabilitatea este utilă în genetica cantitativă pentru că permite previziuni despre asemănarea dintre părinți și descendent, și reprezintă acea parte din varianța fenotipică care răspunde la selecție într-un mod previzibil.

Bibliografie

1.Bishop D.T.: Multifactorial Inheritance, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1-111, 1983.

2.Carlson E.A.: Human Genetics, McGraw-Hill, N.Y., 208-225, 1984.

3.Edwards J.H.: Familial Predisposition in Man., Br.Med Bull 25(1):52-57, 1969.

4.Emery A.H.: Elements of Medical Genetics, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992.

5.Fraser G.R..: Textbook of Human Genetics, Academic Press, London and N.Y., 452-456, 1975.

6.Fraser Roberts J.A.: Multifactorial Inheritance in relation to normal and abnormal human traits.Brit.med.Bull 17, 241, 1961.

7.Gelehrter T.D., Collins F.S.: Principles of Medical Genetics, Williams&Wilkins, Baltimore, 1990

8.Hartl D.L.: Basic Genetics, Jones and Bartlett Publish., Boston, 207-230, 1990

9.Mather K., Jinks J.L.: Introduction to biometrical genetics, Chapman&Hall, London, 1977.

BCU "VASILE GOLDIȘ" UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL 5

Ereditatea netradițională

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

S-a observat că anumite boli familiale nu respectă modelul de transmitere mendelian și nici nu pot fi explicate prin invocarea eredității multifactoriale. Alte boli genetice, deși implică cromozomii, nu sunt cauzate de nici o anomalie cromozomială clasică (trisomii, translocații, deleții, inversii etc.). Sub numele de **ereditate netradițională** au fost reunite anumite moduri de transmitere (heterogene) ca: mozaicismul liniei germinale, disomia uniparentală, imprimarea genomică și ereditatea mitocondrială. Studiul eredității netradiționale este important nu numai sub aspect teoretic dar are un impact deosebit în consultația genetică.

5.1.Mozaicul liniei germinale

Mozaicul celular se referă la existența a două sau mai multe populații celulare derivate dintr-un singur zigot, care diferă prin genotipul sau cariotipul lor. Mozaicul liniei germinale (linia celulară care produce gameți) se definește prin producția substanțială de gameți care au aceeași mutație; apare atunci când o mutație se produce după fecundație, într-o celulă ce va genera linia germinală. De regulă, termenul este folosit în cazul gonadelor care prezintă în mai mult de 1% dintre celulele liniei germinale aceeași mutație. În cazul în care mozaicismul afectează atât linia germinală cât și celule somatice, termenul utilizat este de mozaic gonosomal. Mozaicismul care se limitează la celule somatice nu este ereditar.

Se consideră că la o femeie există între 23 – 30 diviziuni celulare mitotice înaintea meiozei și din acest motiv, la naștere sunt prezente în ovar 8 milioane de ovocite, din care sunt eliberate doar 300-400 de ovule mature. La bărbați, au loc cel puțin 100 de diviziuni celulare mitotice înaintea meiozei, ducând la formarea a>10^{12} spermatozoizi. În celulele liniei germinale la bărbat sau la femeie pot apărea mutații noi care duc la apariția unor gameți cu aceeași mutație.

O boală care este considerată a fi dominantă, dar care apare la descendenții unui cuplu indemn, poate sugera implicarea unui mozaic al liniei germinale în acea familie. De exemplu, majoritatea cazurilor de osteogeneză imperfectă apar ca rezultat al unei noi mutații dominante. Studiul mai multor familii cu osteogeneză imperfectă tipul II, formă letală perinatală, a arătat că mozaicul germinal poate fi mecanismul prin care părinți neafectați au copii bolnavi: o femeie neafectată are copii afectați din căsătoriile cu doi bărbați diferiți, neafectați (Fig.nr.60).

Dacă un caracter a cărui ereditate este necunoscută, apare la unul sau mai mulți copii ai unor părinți neafectați, de regulă, se presupune că este recesiv. Dar, dacă acești copii au la rândul lor descendenți afectați, se exclude recesivitatea caracterului și se suspectează un mozaic germinal. Exemplul citat de literatura de specialitate are în vedere pseudoacondroplazia (sindrom monogenic, heterogen caracterizat prin nanism cu membre mici și trunchi relativ lung, hiperlaxitatea articulațiilor și intelect normal).

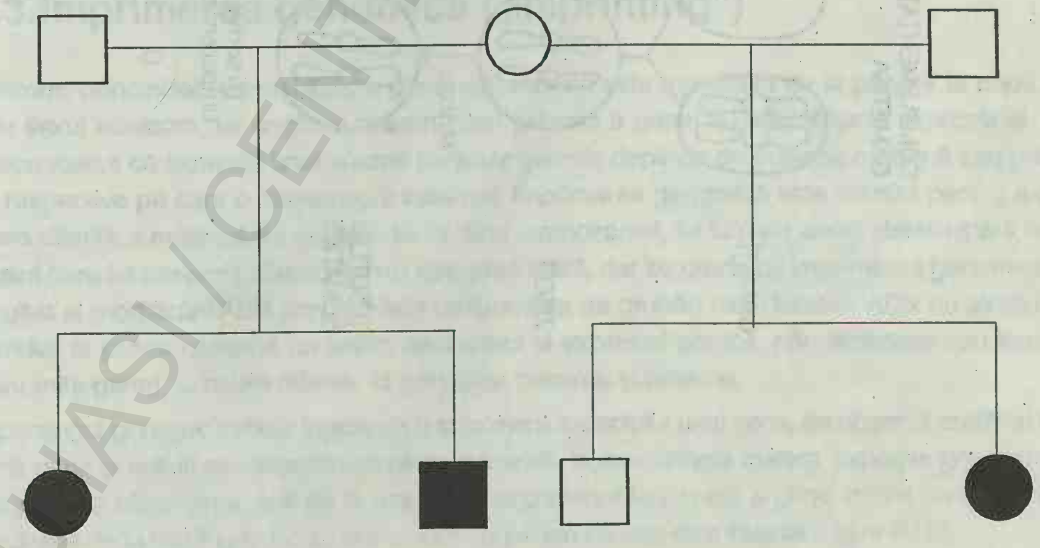


Fig.nr.60 O femeie neafectată care are copii bolnavi cu doi soți diferiți, neafectați, sugerează implicarea mecanismului mozaicului liniei germinale

Fig. nr. 61 Mecanismul ipotetic al disomiei uniparentale

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

5.2. Disomia uniparentală

Disomia uniparentală se referă la cazul în care un individ are un cariotip normal dar în care doi cromozomi omologi ai unei perechi sunt identici, moșteniți de la același părinte (în condiții normale, individul moștenește un cromozom din perechea de omologi de la mamă și celălalt de la tată). Fenomenul a fost observat relativ recent (1988), la indivizii homozigoți pentru o afecțiune recesivă numită fibroza chistică: o fetiță care a moștenit amândoi cromozomii perechii 7 de la mama sa. Studiile secvenței de ADN de la mamă și de la tată au arătat că numai mama era heterozigotă pentru gena respectivă (s-a exclus non-paternitatea). Fibroza chistică (FC) sau mucoviscidoza se caracterizează printr-un defect pancreatic datorită căruia enzime ca tripsina, amilaza și lipaza nu mai ajung în intestinul subțire, instalându-se malabsorbția, hipoproteinemia, deficite ale creșterii și dezvoltării. Un alt caz interesant este acela al unui băiat cu hemofilie A, la care s-a observat că amândoi cromozomii sexului sunt de origine paternă (nici unul de la mamă), mimând transmiterea tată- fiu a hemofiliei. Aceste cazuri au sugerat că disomia uniparentală este mai frecventă decât s-a crezut și implică atât autozomii cât și cromozomii sexului. Disomia uniparentală trebuie căutată în familiile în care există o afecțiune recesivă și numai unul din părinți este purtătorul genei, în ereditatea X-linkată recesivă transmisă din tată- n fiu sau la femeile homozigote.

Teoretic există mai multe posibilități de explicare a fenomenului (Fig.nr.61).

(a) Complementația gametică, prin care un gamet are un anumit cromozom în formă diploidă, iar gametul de la celălalt părinte nu prezintă acest cromozom. Acest mecanism ar explica transmiterea hemofiliei de la tată la fiu, și anume, printr-o non-disjuncție meiotică ce precede formarea gameților, cromozomi X și Y de la tată s- au transmis prin spermatozoid fiului, în timp ce în ovul lipsea cromozomul sexului.

(b) Monosomia și trisomia pot duce la disomie uniparentală: în monosomie, un gamet normal și unul nulisomic (lipsit de unul din cromozomii setului haploid) prin fecundație formează un zigot monosomic, care prin reduplicarea cromozomului unic produce o celulă cu disomie uniparentală; în trisomie, un gamet normal și un gamet ce are doza dublă a unui anumit cromozom, vor forma un zigot trisomic, care produce prin non-disjuncție o celulă cu disomie uniparentală. Acesta pare a fi cel mai probabil mecanism.

(c) O eroare post-fecundație reprezentată de non-disjuncția unui cromozom, urmată de duplicare produce isodisomie (amândoi cromozomii din pereche sunt identici și provin de la un singur părinte).

5.3.Imprimarea genomică („imprinting")

Conform principiilor mendeliene, o genă autozomală este transmisă de la părinte la copil, indiferent de sexul acestora, iar originea maternă sau paternă a genei nu influențează expresia ei. Astăzi, este recunoscut că expresia unui anumit caracter genetic depinde de originea maternă sau paternă a genei respective pe care o moștenește individul. Imprimarea genomică este folosită pentru a descrie expresia diferită a materialului genetic, fie la nivel cromozomal, fie la nivel alelic, determinată de sexul părintelui care l-a transmis. Explicația nu este prea clară, dar se crede că imprimarea genomică apare ca rezultat al modificării ADN prin metilare (adiționarea de grupări metil bazelor ADN cu ajutorul ADN-metilazelor ar putea constitui un mijloc de control al expresiei genice, prin activarea sau inactivarea unei anumite gene), la nivele diferite, în gonadele materne și paterne.

Imprintingul genomic trebuie înțeles ca o suprimare a efectului unei gene. Se observă purtători care nu exprimă gena și salturi ale caracterului peste generații. În imprintingul matern, expresia genei imprintate este suprimată când gena vine de la mamă, iar exprimarea fenotipică a genei apare numai când gena mutantă vine de la tată(Fig.nr.62 a). În imprintingul patern situația este inversă (Fig.nr.62 b).

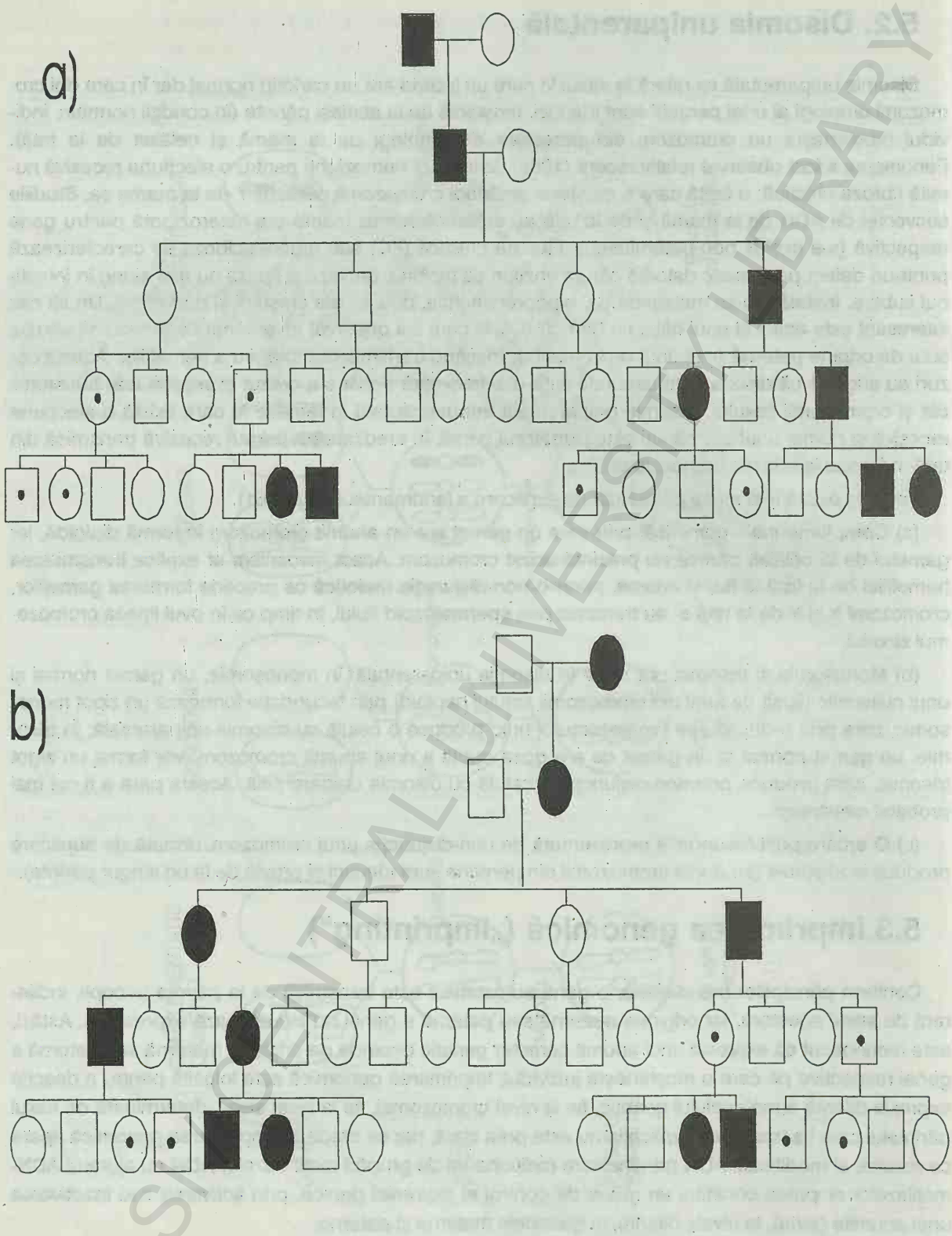


Fig.nr.62 Imprintingul matern (a) şi patern (b). (a) Acțiunea imprintingului este de a suprima alela imprintată, astfel că alela nu se exprimă când este transmisă de mamă, dar se exprimă (nu este suprimată) când este transmisă de tată şi invers în cazul (b) Exprimarea genei când este transmisă de mamă şi nu de tată.

BCU "Lucian Blaga" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Câteva boli umane, care afectează creșterea, comportamentul sau supraviețuirea intrauterină, sunt cunoscute pentru severitatea manifestării lor clinice în funcție de sexul părintelui care a transmis gena. De exemplu, corea Huntington are un debut precoce și o manifestare mai severă la persoanele care au moștenit gena de la tată, comparativ cu persoanele care moștenesc gena de la mamă. În cazul distrofiei miotonice, o formă congenitală severă cu hipotonie generalizată apare la indivizii care au moștenit gena de la mamă. Și în cazul neurofibromatozei (tumori fibromatoase subcutane și anomalii de pigmentație), și a altor boli autozomal dominante severitatea manifestării clinice depinde de sexul părintelui care a transmis gena.

Fenomenul de imprinting a fost observat și în cazul unor boli cromozomiale. De exemplu, în sindromul X-fragil (cromozomul X are o constricție secundară la capătul brațului q, cunoscută ca situsul fragil-X), o femeie care moștenește defectul de la mama sa este sever înapoiată mintal comparativ cu o femeie care a moștenit defectul de la tată. Chiar și în unele forme de cancer (în special cele datorate unor defecte cromozomiale) originea maternă sau paternă a unui cromozom poate juca un rol în exprimarea sau suprimarea unei tumori. De exemplu, în cazul retinoblastomului și tumoarea Wilms (nefroblastomul).

Un efect posibil al imprintingului este fenomenul de **anticipație**, observat în cazul unor caractere autozomal dominante. Anticipația se referă la apariția unei boli ereditare la descendenți la vârste din ce în ce mai tinere față de genitori. Anticipația a fost considerată ca un fenomen nereal, dar studii recente au arătat că este un fenomen biologic real, cel puțin în cazul distrofiei miotonice (debutul precoce al bolii este asociat și cu creșterea severității manifestării ei, astfel că, în succesiunea generațiilor apare o înrăutățire progresivă a condiției).

5.4.Ereditatea mitocondrială

Astăzi se consideră că în cazul omului cromozomul X este cromozomul 23, Y este cromozomul 24, iar materialul ereditar al cromozomului mitocondrial este cromozomul 25, deși nu este un cromozom nuclear și nu se comportă în același mod cu cromozomii nucleari. Spermatozoidul conține aproape în întregime numai material nuclear; nucleul este singurul material genetic cu care contribuie bărbații la zestrea genetică a zigotului. În ovul, nucleul este înconjurat de o citoplasmă bogată în organite celulare. Aportul matern la materialul genetic al descendenților este constituit nu numai din materialul genetic nuclear dar și citoplasmatic (mitocondrial). Așadar, mitocondriile se transmit pe linie exclusiv maternă, putându- se vorbi de o ereditate uniparentală maternă.

Ereditatea mitocondrială a fost sugerată de cazurile în care o mamă afectată avea toți sau aproape toți descendenții afectați (Fig.nr.63).

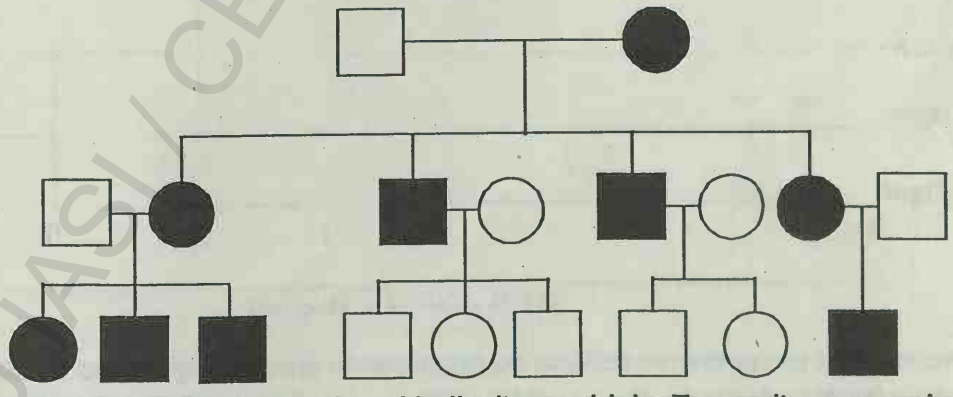


Fig.nr.63 Arborele genealogic al unei boli mitocondriale. Transmiterea genei mutante se face numai pe linie maternă şi afectează toți descendenții, fete şi băieți.

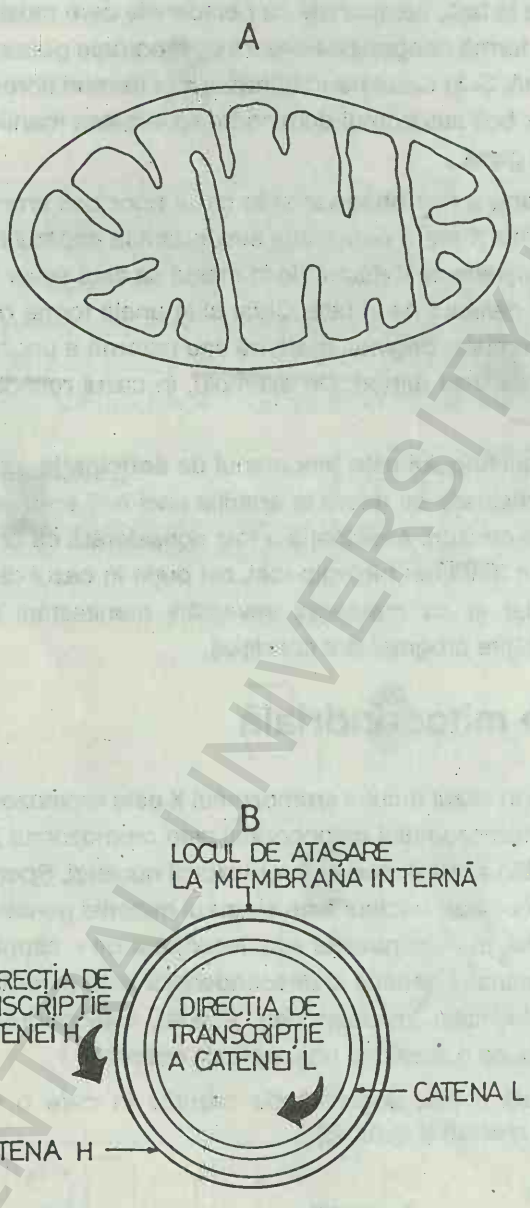


Fig. nr 64. A - diagrama structurii interne a unei mitocondrii; B - diagrama cromozomului mitocondrial

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Studiile asupra genomului (cromozomului) mitocondrial au arătat că acesta conține gene, și este transcris într-un singur ARN-m (Fig.nr.64), care apoi este clivat în numeroase componente care participă la sinteza adenozin-trifosfatului (ATP) în procesul de fosforilare oxidativă. Fiecare mitocondrie conține câteva copii ale cromozomului circular și fiecare celulă conține mii de copii ale cromozomului mitocondrial, spre deosebire de cromozomii nucleari care se găsesc sub formă de pereche în fiecare celulă. Această multiplicare a cromozomului mitocondrial din fiecare celulă umană, argumentează mozaicismul mitocondrial, datorat existenței ADN-mitocondrial (ADN-mt) normal și mutant. ADN-mt normal și mutant coexistă în cadrul celulelor și țesuturilor fiind un mecanism de protecție în situația în care mitocondriile mutante ar prelua controlul funcțiilor energetice. Rata mutației genice a ADN-mt este de 10 ori mai mare față de cea a ADN- nuclear (mitocondriile nu au sisteme de reparare a erorilor de replicare a ADN), iar repartizarea variabilă a genoamelor mitocondriale mutante în fiecare celulă duce la apariția unui spectru larg al capacităților bioenergetice. Acumularea gradată a mitocondriilor mutante de-a lungul vieții ar contribui la procesele de îmbătrânire a omului.

Actualmente, numai un număr mic de boli umane au fost atribuite defectelor mitocondriale. De exemplu, atrofia optică Leber (atrofia progresivă a nervului optic), sindromul Kearns-Sayre (oftalmoplegie externă, retinită pigmentară, bloc auriculo-ventricular, hipotrofie staturală, surditate), boli neuromusculare, incluzând aici și miocardiopatiile și tulburările de ritm cardiac.

Celulele unui individ afectat au un amestec de mitocondrii normale și mutante, fenomen numit **heteroplasmie.** Variabilitatea clinică a unei boli mitocondriale depinde de raportul dintre mitocondriile normale și mutante.

Un fapt interesant de menționat se referă la construirea unui arbore genealogic uman pe baza analizei secvenței de nucleotide a ADN-mt uman. Arborele genealogic respectiv (Fig.nr.65) sugerează că toți indivizii actuali ar avea o „mamă ancestrală comună" (ADN-mt al Evei!). Aceasta pentru că ADN-mt se moștenește numai pe linie maternă. Faptul că ADN-mt provenit de la 147 de indivizi investigați, care aparțineau unor rase diferite, a putut fi aranjat într-un arbore genealogic unic ar putea demonstra că într-adevăr a existat o singură secvență ADN-mt la origine.

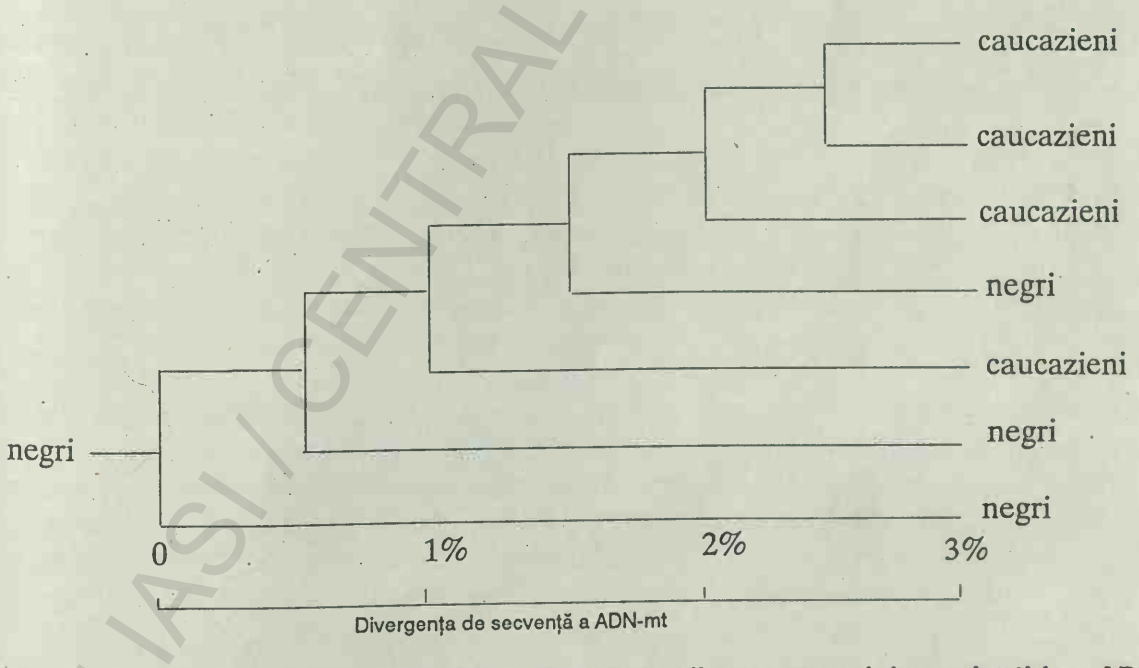


Fig.nr.65 Arborele genealogic uman bazat pe analiza secvenței de nucleotide a ADN mitocondrial. Rădăcina arborelui se află în Africa, de la ea plecând două ramuri: una numai spre africani şi cealaltă spre alți africani şi spre toate celelalte populații (după R.L.Cann şi A.C.Wilson, 1987).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Bibliografie

1. Anderson S., et all.: Science and organization of human mitocondrial genome. Nature 290:457, 1981.

2. Byers P.H. et al.: Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI Type II): A biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the gene for Type I collagen. Am.J.Hum.Genet. 42:237, 1988.

3.Cassidy S.D., et al.: Trysomi 15 with loss of the paternal 14 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. Am.J.Hum.Genet. 51:701, 1992.

4. Edwards J.H. :Familiarity, recessivity and germline mosaicism.Ann.Hum.Genet. 53;33, 1989.

5. HallJ.G. et al.: Gonadal mosaicism in pseudoachondroplasia. Am.J.Med.Genet. 28:143, 1987.

6. Hall J.G. : Genomic imprinting: Review and relevance to human diseases. Am.J.Hum.Genet. 46:857, 1990.

7. Hall J.G. : Genomic imprinting and its clinical implications.New England J.Med. 326:827, 1992.

8. Howell N. et al.: Leber hereditary optic neuropathy: Identification of the same mitochondrial NDI mutation in six pedigrees. Am.J.Hum.Genet.49:939, 1991.

9. Linnane A.WW. et al.: Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. Lancet i: 642, 1989.

10.Nicholls R.D. et al.: Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome.Nature 342:281, 1989.

11.Nora J.J. and Nora A.H.: Maternal transmission of congenital heart diseases: New recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogen.

Am.J.Cardiol. 59:459, 1987.

12.Smeets D.F.C.M. et al.: Prader-Willi syndrome and Angelman sydrome in cousins from a family with a translocation between chromosom 6 and 15. N.Engl.J.Med. 326:807, 1992.

13.Spence J.E. et al.: Uniparental disomy as a mechanism for human disease.Am.J.Hum.Genet.42:217, 1988..

14.Sweenet M.G. et al : Evidence against an X-linked locus close to DXS7 determining visual loss sus ceptibility in British and Italian families with Leber hereditary optic neuropathy.Am.J.Hum.Genet.51:7411992.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul **6**

Ereditatea unor caractere umane normale

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

6.1. Variante morfologice normale

Aproape fiecare dintre noi este interesat de ereditatea caracterelor morfologice cum ar fi: culoarea ochilor, culoarea părului, forma capului, forma feței etc., mai ales că puține dintre ele respectă principiile mendeliene, majoritatea transmițându-se în moduri diferite, încă neclare.

Culoarea ochilor

Mult timp, culoarea ochilor a fost citată ca un caracter mendelian, culoarea albastră fiind recesivă. Analiza acestui caracter în mai multe familii a demonstrat că nu poate fi vorba de o ereditate simplă, ci mai de grabă de una poligenică. Este clar că acest caracter este genetic, dovedit de asemănarea izbitoare observată la gemenii monozigoți. Culoarea este determinată de cantitatea și distribuția melaninei în iris. Albinoticii au culoarea ochilor roșie datorită irisului care reflectă lumina fundului de ochi, neavând melanină. Ochii albaștrii nu au pigment în stratul anterior al stromei irisului acesta aflându-se localizat numai în stratul posterior, iar ochii negrii au o cantitate mare de melanină în ambele straturi ale irisului. Structura irisului poate interveni în modificarea nuanței ochilor. Trebuie menționat că irisul își modifică culoarea după câteva luni sau chiar ani după naștere.

În general, genele care determină culoarea închisă a ochilor par a fi dominante față de cele care determină o culoare mai deschisă, dar lucrurile sunt mult mai complexe. Apariția unui copil cu ochii căprui într-un cuplu în care ambii părinți au ochii albaștri nu poate fi un motiv de divorț. În momentul de față se crede că pentru culoarea ochilor ar exista doi loci: locusul GEY sau verde/albastru cu o alelă dominantă verde și una recesivă albastru, și locusul BEY sau căprui/albastru cu o alelă dominantă brun și o alelă recesivă albastru. Locusul GEY a fost localizat pe cromozomul 19. Din interacțiunea acestor gene apare culoarea ochilor.

Culoarea părului

Nenumăratele nuanțe ale părului uman atestă o ereditate complexă și o influență a factorilor de mediu, cel puțin în unele populații. Nuanțele de păr diferă prin cantitatea și tipul de melanină conținut de celulele corticale keratinizate ale firului de păr. Melanina este formată de melanocitele situate în epiteliul bulbului părului din vecinătatea papilei dermice. Pentru stabilirea exactă a culorii firului de păr este folosită reflectometria. Genele care determină culori închise de păr par a fi dominante față de cele care determină nuanțe mai deschise.

Se cunoaște puțin despre determinismul culorii părului la om cu o singură excepție: culoarea roșie. Culoarea roșie a părului rezultă prin acțiunea unui alt pigment al cărui control se află sub influența unei gene separate plasată pe cromozomul 4. Gena pentru prezența pigmentului roșu în păr este recesivă față de alela ei non-roșu, dar diferența nu poate fi sesizată decât în cazul unui păr blond. Genele care determină culoarea închisă a părului sunt epistatice față de locusul păr roșu.

Forma părului

Forma părului depinde de configurația lui în secțiune transversală, care este circulară în cazul părului drept și elipsoidală în cazul părului creț. Se pare că ar exista un singur locus ocupat de mai multe alele. Părul creț apare la formele homozigote pentru o alelă, părul drept apare la homozigoții pentru o altă alelă, iar formele heterozigote având câte una din alele precedente au părul ondulat. Multitudinea de forme de păr ondulat nu confirmă această ipoteză. Părul creț întâlnit la albii europeni manifestă o ereditate dominantă la fel ca și părul drept al orientalilor.

Culoarea pielii

Culoarea pielii este determinată multifactorial având în vedere că există o serie continuă de nuanțe de la negru la alb. Nu există informații precise în ceea ce privește controlul genetic al culorii pielii la oamenii cu piele galbenă sau cu piele roșie.

BCU "A. CLIMESCU" UNIVERSITY LIBRARY

Lobul liber/ataşat al urechii

Lobul atașat al urechii este moștenit recesiv față de lobul liber care este transmis dominant. Fig.nr.66 prezintă modul de transmitere al acestui caracter în cadrul unei familii în succesiunea a trei generații. Persoana II 3 prezintă lobul urechii atașat.

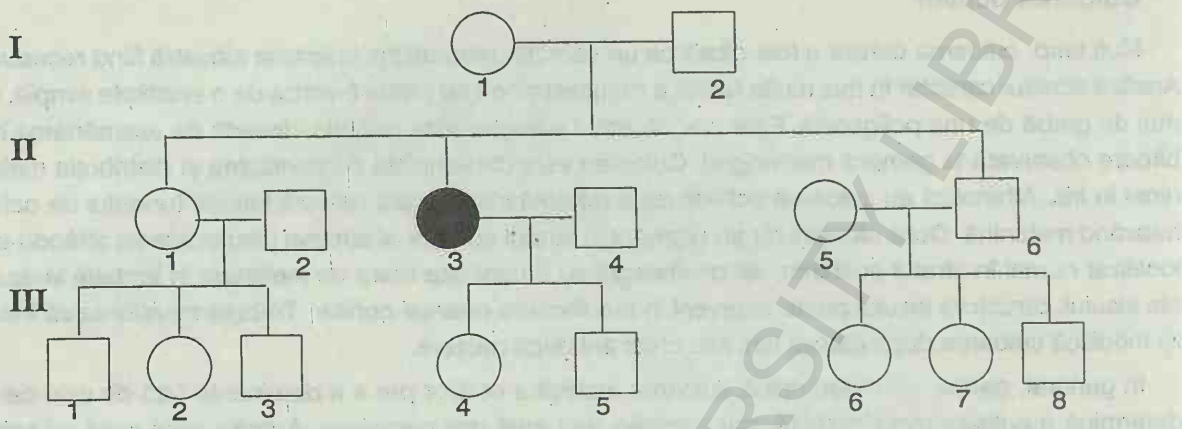


Fig.nr.66 Arborele genealogic al unei familii în care apariția lobului aderent al urechii este dependentă de o genă recesivă. Individul II-3 prezintă acest caracter.

Caracterul de folosire a mâinii

Caracterul de folosire al mâinii este un caracter determinat genetic dovedit și de faptul că, copii adoptați tind să folosească aceeași mână ca părinții lor biologici și nu ca părinții adoptivi. Studii familiale au arătat că frecvența stângacilor era de 6% când amândoi părinții erau dreptaci, 17% când un părinte era dreptaci și celălalt stângaci, și 50% când amândoi părinții erau stângaci. Aceste rezultate ar sugera un model de ereditate dominantă incompletă, ce implică existența unui singur locus. Dreptacii ar fi homozigoți pentru o alelă dominantă, stângacii ar fi homozigoți pentru o alelă recesivă, iar heterozigoții ar putea folosi ambele mâini. Studii asupra gemenilor monozigoți au arătat că este vorba de un caracter multifactorial. 93% din populația umană folosește mâna dreaptă.

Dermatoglifele

Dermatoglifele sunt desenele formate de crestele epidermale pe palmă, degetele de la mână, plantă și degetele de la picior. Crestele epidermale formează sisteme de linii paralele pe suprafețe mici, de-a lungul cărora se deschid porii glandelor sudoripare; la contactul degetelor cu o suprafață netedă se elimină excesul de secreții și apare imprimată amprenta. Formarea dermatoglifelor începe din a 13-a săptămână a vieții prenatale și se definitivează în a 19-a săptămână intrauterină. Sunt considerate un caracter somatic cu determinism multifactorial. Anumite caracteristici, cum ar fi numărul total de creste demonstrează o corelație strânsă de 50% între frați și părinți/copii; concordanța caracterului la gemenii monozigoți este de 95% și la dizigoți de 46%. Datele demonstrează influența factorilor genetici reprezentați de mai multe gene cu efect aditiv. Numărul total de creste este reprezentat de suma numărului de creste prezente pe cele 10 degete de la mâini; numărul de creste digitale al unui deget este reprezentat de numărul crestelor care intersectează o linie trasată din centrul figurii până la punctul central al unui triradius; triradiusul reprezintă locul de întâlnire a 3 linii care formează între ele un unghi de 120°, delimitând 3 regiuni distincte (Fig.nr.67 a).

Alte caracteristici, cum ar fi unele tipuri de figuri din regiunea hipotenară par a fi influențate mai mult de factorii ambientali.

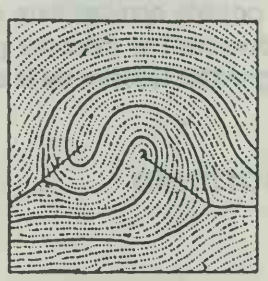
Aspectul dermatoglifelor variază în raport cu factorii rasiali și geografici. Diferențele fenotipice reflectă variațiile distribuției genelor.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

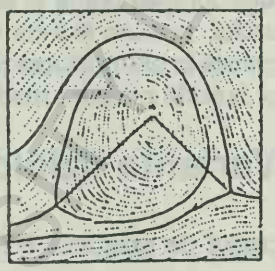
ARC (A)
nici un triradiu

BUCLĂ (L)
un singur triradiu

TRANZIȚIE BUCLĂ - verticil
un singur triradiu



VERTICIL (W) - buclă dublă
2 triradii



VERTICIL (W)
2 triradii

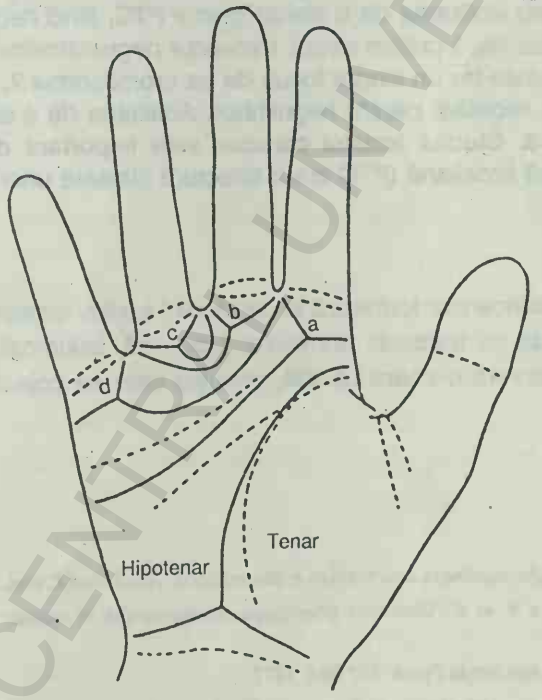


Fig.nr.67 (a) Figuri digitale principale: arc (A), buclă (L), verticil (W). (b) Arii palmare: hipotenar şi tenar; triradii digitale: a, b, c, d.

Mărimea dintelui

Intervenția factorilor genetici în apariția acestui caracter a fost sugerată de rezultatele obținute din studiile familiale și studiul gemenilor mono- și dizigoți. Majoritatea studiilor făcute pe gemeni au arătat existența unui component genetic puternic în determinarea mărimii dinților. Concordanța caracterului la gemenii monozigoți este foarte mare comparativ cu gemenii dizigoți, și pe această bază s-a sugerat că 90% din variația dimensiunii dintelui este determinată genetic. Studiile familiale nu au confirmat

BCU IAȘI / CENTRUL UNIVERSITAR

acest lucru. Concordanța caracterului într-o fratrie este mică, fiind apropiată de cea părinte copil. Alte studii efectuate pe populația australiană de aborigeni au estimat că 60-64% din variația totală a mărimii dintelui permanent poate fi atribuită factorilor genetici.

Totuși, un lucru este sigur: existența unor factori genetici ce intervin în controlul mărimii dintelui. Proporția și tipul controlului genetic ar putea varia între indivizi și între populații. Mai mult ca sigur că, multe gene acționează împreună pentru exercitarea acestui control. Factorii de mediu ar putea interacționa cu variabilitatea genetică pentru a produce o variație continuă a mărimii dintelui.

Au existat nenumărate discuții privitoare la posibilitatea existenței unor factori promotori ai creșterii dentare atât pe cromozomul X cât și pe cromozomul Y, care acționează aditiv cu alți loci. Gena de pe cromozomul Y pare să aibă un efect mai mare decât cea de pe X.

Multe discuții s-au purtat și asupra unei posibile corelații între mărimea dintelui și talie sau lungimea femurului, precum și între greutatea corporală și mărimea primului molar. Aceste corelații își găsesc aplicații în antropologie (estimarea greutății fosilelor de la care s-au păstrat doar resturi dentare) și mai puțin în genetica medicală.

6.2.Variante fiziologice normale

Caracterul de gustător PTC

S-a observat o mare variabilitate individuală în abilitatea de a sesiza gustul amar al feniltiocarbamidei(PTC). Majoritatea indivizilor (70%) sesizează gustul amar la concentrații mici ale PTC, fiind considerați gustători, iar 30% nu au abilitatea de a sesiza gustul PTC, fiind negustători. Inabilitatea de a simți gustul PTC este mult mai mică printre negrii, frecvența negustătorilor fiind de 3%. Aceste diferențe fiziologice sunt determinate de un singur locus de pe cromozomul 7, cu două alele: una dominantă pentru gustător și una recesivă pentru negustător. Abilitatea de a sesiza gustul PTC nu este legată de acuitatea gustativă. Studiul acestui caracter este important datorită predispoziției negustătorilor spre a forma gușă tiroidiană (PTC are o structură similară unei substanțe naturale antitiroidiene).

Cerumenul urechii

Majoritatea europenilor și africanilor formează în conductul auditiv extern o ceară brună, umedă și lipicioasă, caracter ce pare să fie transmis dominant; japonezii, eskimoșii și indienii americani ale căror glande ceruminoase secretă o ceară uscată, cenușie care se cojește, par a moșteni recesiv acest caracter.

Bibliografie

1.Boklage C.E.: Twinning, non right-handness and fussion malformations. Am.J.Med.Genet. 28:67, 1987.

2.Deeb S.S., Lindsey D.T., Hibiya Y. et al: Genotype-phenotype relationsships in human red/green color vision defects, Am.J.Hum.Genet. 51:687, 1992.

3.Harrison G.A.: Human Biology, Academic Press, 187-284, 1977

4.Hicks R.E., Kinsbourne R.M.: Human handedness, Science 192:908, 1976.

5.Kalmus H.: Improvements in the classification of taster genotypes, Ann.Hum.Genet.22:220, 1958.

6.Mollica F.: Genetica Medica, Ed.Grasso, Bologna, 1989

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL 7

Ereditatea anomaliilor dentare

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Dinții sunt organe dure, fixați în alveolele de pe osul maxilar și de pe mandibulă. Dinții se dezvoltă din ectoderm și mezoderm. Smaltul derivă din ectodermul cavității bucale; toate celelalte țesuturi se diferențiază din mezoderm. În mod normal se dezvoltă două seturi dentare: dentiția primară (deciduală) și dentiția secundară (permanentă). Dentiția primară se dezvoltă din lamina dentară începând cu a 12-a săptămână de viață intrauterină, iar calcifierea începe aproximativ în a 14-a săptămână. Dentiția permanentă își începe dezvoltarea din luna a 4-a sau a 5-a de gestație.

Dezvoltarea dinților este un proces unitar și continuu. Odontogeneza, morfogeneza și erupția dentară se află sub control multifactorial (genetic, epigenetic și ambiental), ca și formarea și creșterea altor componente anatomo-structurale ale aparatului bucal și ale complexului cranio-facial. Orice abatere de la erupția, numărul, structura și forma normală a dinților este o anomalie dentară.

Numeroase date din literatura de specialitate au semnalat componente ereditare în etiologia anomaliilor dentare izolate (dinți supranumerari, dinți conici, agenezii); alteori, s-au observat anomalii dentare variate asociate tabloului clinic al unor sindroame ereditare demonstrând că un același defect genetic se poate exprima sub forma unor anomalii fenotipice diferite. Aceste observații ar putea aduce unele explicații de ordin genetic asupra procesului de dezvoltare a dinților: fie implicarea unor gene cu efecte pleiotropice fie a unor gene cu efecte aditive asupra fenotipului (poligenie). Heterogenitatea modului de transmitere a sindroamelor cu anomalii dentare poate fi inclusă în heterogenitatea controlului genetic asupra structurilor cranio-faciale.

Anomaliile dentare se pot clasifica după criterii anatomoclinice în:

– anomalii de erupție: precoce/întârziată

– anomalii de număr: reducere/exces

– anomalii de formă

– anomalii de mărime: micro/macrodontism

– anomalii de structură: smalț/dentină/cement

– anomalii de poziție

7.1.Anomalii de erupție și cădere a dinților

Prezența dinților la naștere, în absența altor anomalii, se transmite în anumite familii ca un caracter autozomal dominant. Dinții prezenți la naștere aparțin dentiției primare și nu sunt considerați dinți supranumerari; cel mai frecvent apar incisivii centrali mandibulari și datorită faptului că au rădăcini puțin dezvoltate, sunt mobili. Se crede că erup prematur din cauza unei localizări ectopice a mugurelui dentar. Dinți deja erupți la naștere pot fi întâlniți în pachionichia congenitală (afecțiune autozomală dominantă dar și cu o formă recesivă, caracterizată prin keratoză palmo-plantară, leucoplazie bucală, întârziere mintală, unghii îngroșate, cataractă) în sindromul Ellis-Van Creveld (nanism cu micromelie, hexadactilie, hipoplazia unghiilor, dinți congenitali, hipodonție și erupție întârziată) și sindromul Hallermann-Streiff (fontanele cu închidere tardivă, facies mic, maxilare hipoplazice, microftalmie, palat înalt și îngust), sindroame autozomal recesive.

Lipsa erupției sau erupția întârziată a dinților, fie cei deciduali, fie cei permanenți, se datorează unor cauze genetice dar și mezologice. Au fost observate unele familii în care lipsa erupției dinților permanenți și persistența dentiției deciduale se transmite autozomal dominant. Întârzierea sau lipsa erupției dinților deciduali sau permanenți poate fi întâlnită în asociație cu anomalii scheletice: disostoza cleidocraniană (întârzierea osificării de membrană cu consecințe în special asupra craniului și claviculei: macrocefalie, frunte proeminentă, închidere târzie a suturilor și fontanelelor, hipoplazie claviculară; autozomal dominant cu expresivitate variabilă), displazia epifizară multiplă tipul Fairbanks (hipoplazie epifizară, nanism, facies normal, limitări articulare; autozomal dominant), sindromul Gorlin și Sedano (brahimetacarpia și criptodonția; autozomal dominant), sindromul Stoelinga (lipsa erupției dinților permanenți, hipoplazie maxilară, genu valgum grav; autozomal recesiv), și în sindromul Rutherford (lipsa erupției dentare, hipertrofia gingiei; autozomal dominant).

BUCHAREST UNIVERSITY LIBRARY

Căderea precoce a dinților poate fi manifestarea cea mai evidentă în hipofosfatazie (autozomal recesiv, se caracterizează prin oase slab mineralizate, fragile, închiderea tardivă a fontanelelor, membre scurte și curbate); în sindroamele Hadju-Cheney sau artrodentoosteodisplazia (autozomal dominant, caracterizat prin acroosteoliză, osteoporoză generalizată, fracturi multiple) și Papillon Lefèvre (autozomal recesiv, caracterizat prin hiperkeratoză palmoplantară, parodontopatii cu pierderea precoce a dinților deciduali, gingivostomatită severă).

7.2.Anomalii de număr și distribuție a dinților

Anodonția, lipsa completă a dinților permanenți este foarte rară; este condiționată autozomal recesiv.

Mai puțin rară este hipodonția, absența unuia sau a mai multor dinți permanenți (oligodonție), care se datorează unor situații distincte pe plan genetic. Prevalența acestui defect este mică pentru dentiția primară 0, 1-0, 9% și 3, 5-6, 5% pentru dentiția secundară. Cei mai afectați dinți în populația europeană sunt: al treilea molar (25-35%), incisivii laterali superiori (2%) și al doilea premolar inferior (3%). Frecvent apare hipodonția familială. Afectează F>M.

În majoritatea cazurilor ereditatea poligenică condiționează hipodonția. Dar, s-au descris cazuri de hipodonție X-linkată și autozomal dominantă. Studiul unei familii de-a lungul a 4 generații a arătat o transmitere X-linkată dominantă a hipodonției, care fenotipic era mai evidentă la bărbații hemizigoți decât la femeile heterozigote; analiza altor arbori genealogici a infirmat că ar fi vorba de dominanța caracterului, ci mai de grabă de recesivitatea lui. Formele autozomal dominante de hipodonție pot determina lipsa unor premolari și molari, lipsa caninilor superiori, incisivilor laterali superiori. Tipul de transmitere mendelian al hipodonției incisivilor mediali și al celui de al treilea molar este incert, poate X-linkat și respectiv autozomal dominant.

Printre sindroamele complexe în care hipodonția se asociază altor trăsături clinice trebuie reținut:

– displazia ectodermică hipohidrotică – grup de tulburări ereditare care implică defecte ale pielii și structurilor anexe, defecte ale dinților; există mai multe forme care se deosebesc prin modul de transmitere: sindromul Ellis-Van-Creveld și Hallermann Streiff, autozomal recesive, sindromul EEC - ectrodactilie, mâini și picioare în clește de homar, displazie ectodermală, despicătură labio/palatină autozomal dominant, sindromul Christ-Siemens-Touraine, formă anhidrotică cu transmitere legată de cromozomul X, caracterizat prin grade diferite de hipotrihoză, absența gladelor sudoripare, erupție întârziată, dinți conici, uneori retard mintal ;

– sindromul unghie-dinte, displazia unghiei în special la picior, displazie dentară și hipodonție (autozomal dominant)

– sindromul Rieger sau displazia irisului și hipodonție (autozomal dominant);

– incontinentia pigmenti (X-linkat dominant cu efect letal pentru bărbați, caracterizat prin manifestări cutanate evolutive, inițiate de eritem și vezicule și continuate cu o pigmentare melanică cu aspect reticulat pe părțile laterale ale trunchiului, anomalii unghiale, anomalii oculare, spasticitate, retard mintal);

– sindromul Papillon-Lefevre;

– sindromul Temtamy-McKusick (autozomal dominant, mâini și picioare despicate în labă de homar, atrezia ductelor lacrimale, malformații renale);

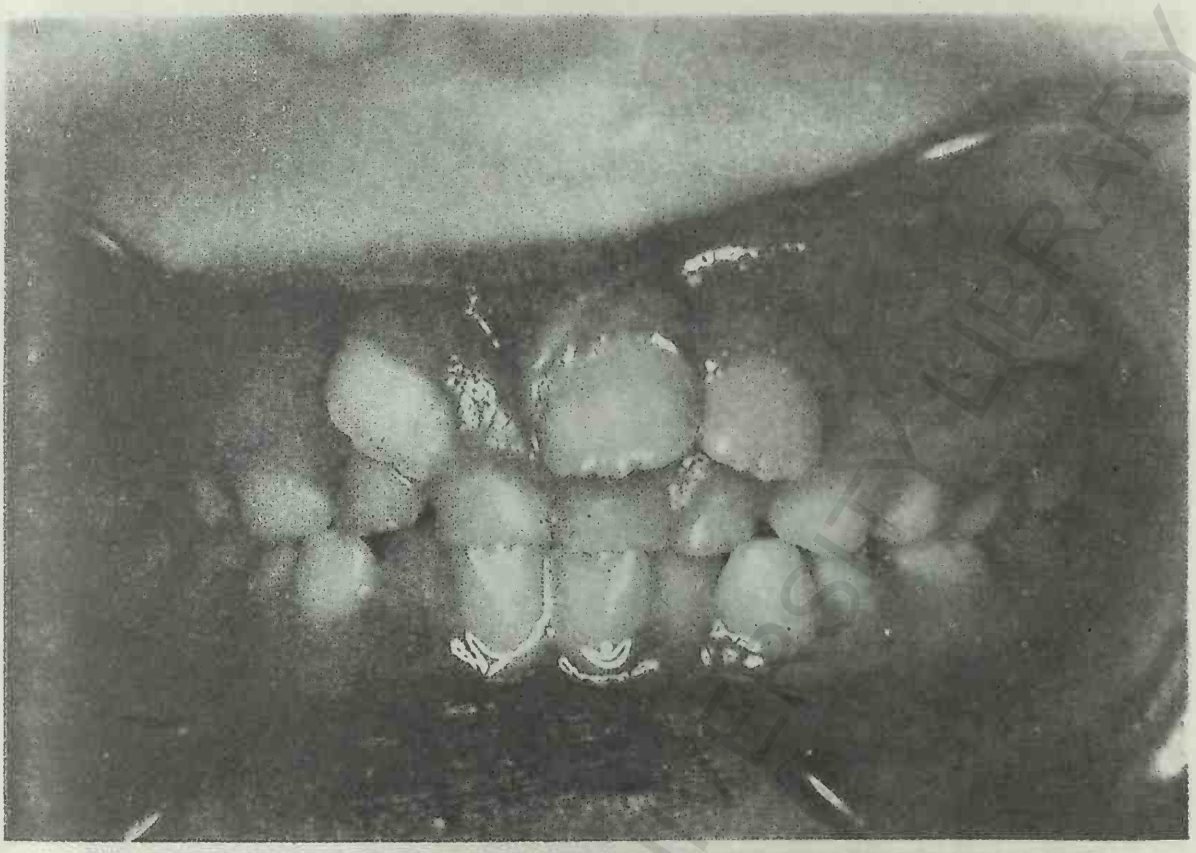
– sindromul Berlin (autozomal recesiv, leucomelanoderm, hipotrihoză, retard mintal);

– sindromul Levin sau otodentar (autozomal dominant, surditate cu debut variabil);

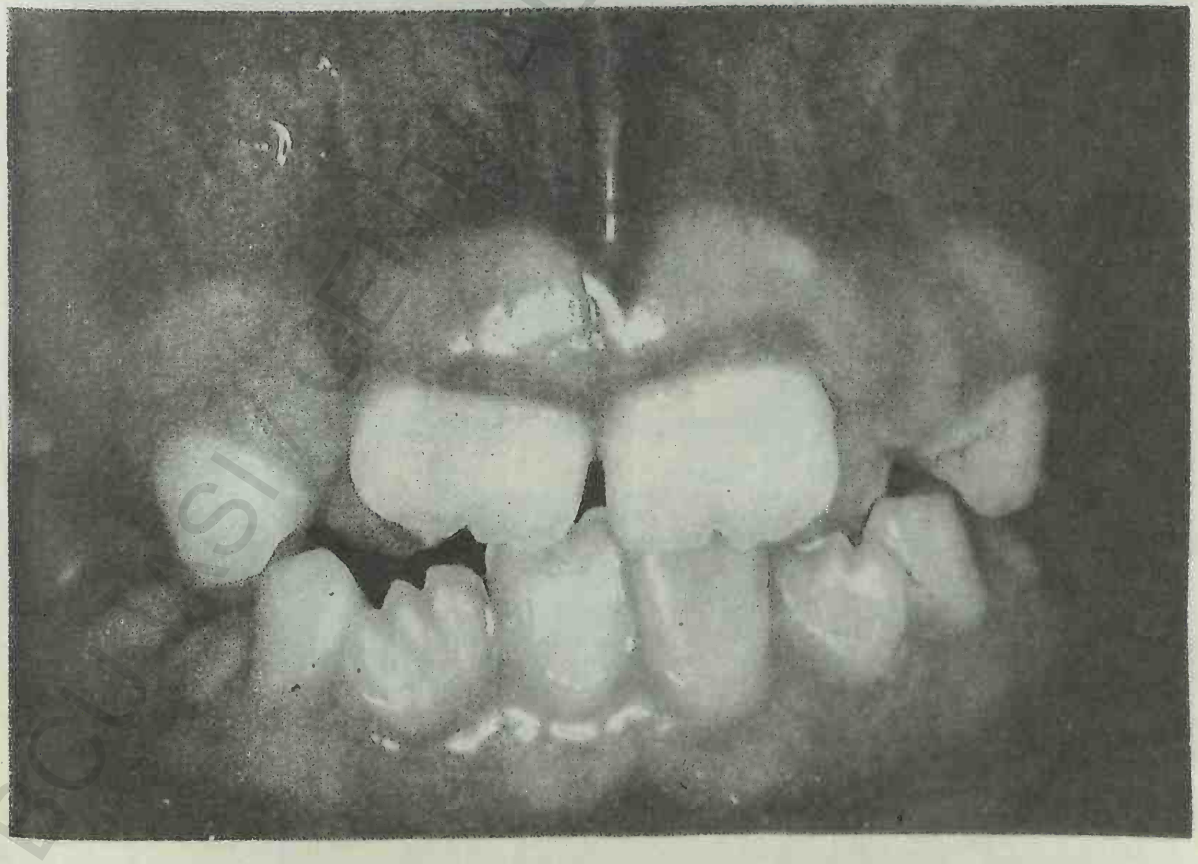
– sindromul Lohmann sau oculodentodigital (autozomal dominant, microftalmie, glaucom, hipoplazia smaltului, microdonție, sindactilie, camptodactilie, palatoschizis, hipotrihoză).

În toate aceste sindroame există, pe lângă hipodonție, de obicei, și alte anomalii de formă și de structură ale dinților.

Prezența dinților supranumerari poate fi un caracter genetic, cu o ereditate incertă, dar care pare să predomine la femei. Prevalența este de 0,8% pentru dentiția primară și 2% pentru dentiția secundară.

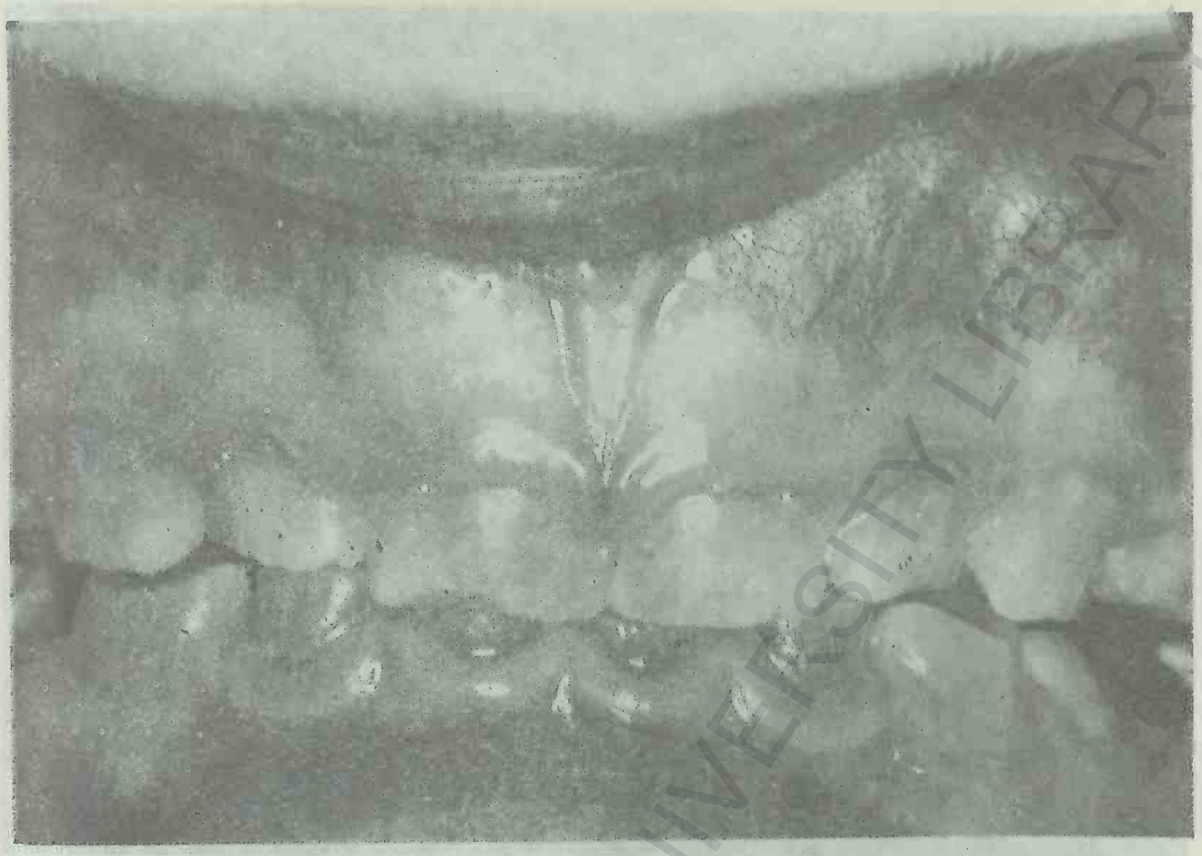


***Anomalii de erupție** - una dintre cele mai frecvente cauze ale erupției neregulate este disproporția între mărimea dintelui și mărimea scheletului (figura de sus); o altă cauză o reprezintă căderea tardivă a dentiției temporare și erupția precoce a dentiției permanente (figura de jos).*

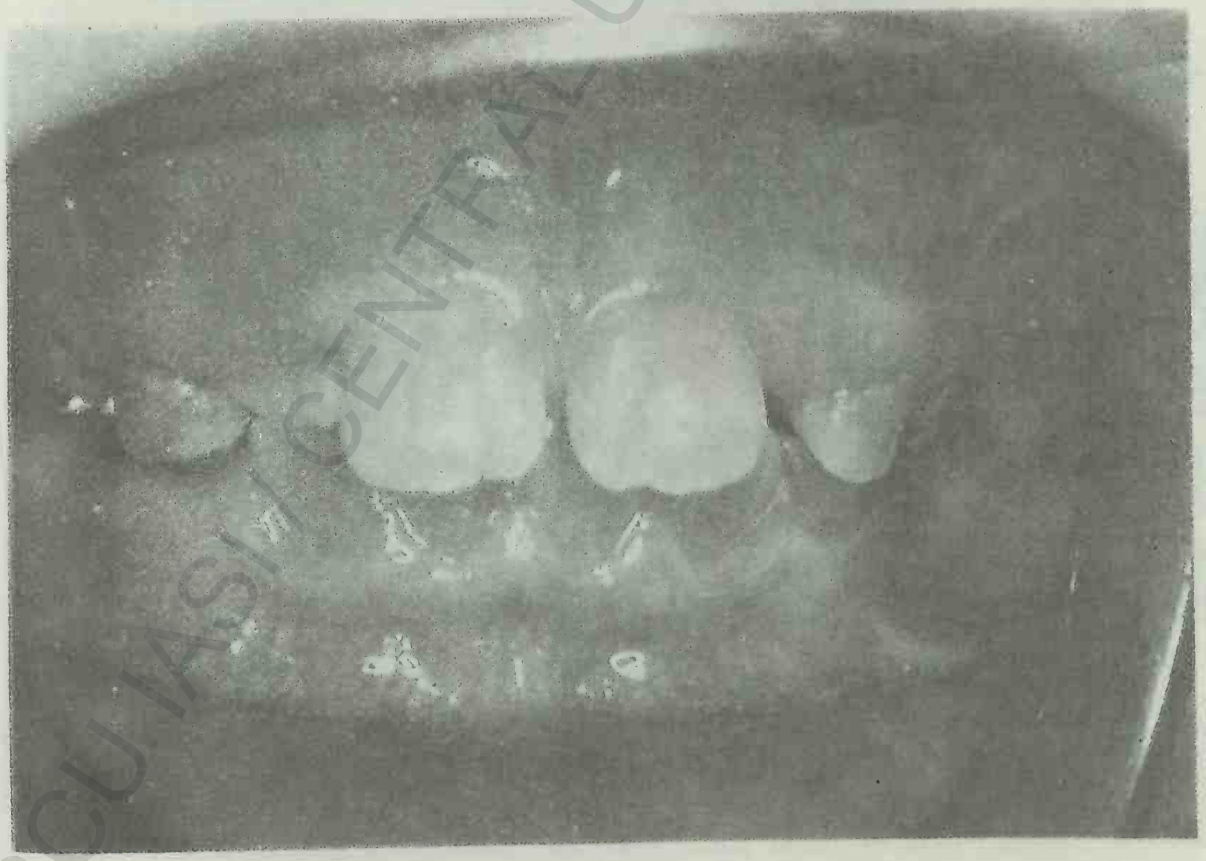


Dinți supranumerari *- prezența dinților supranumerari poate întârzia erupția și poziția dentiției normale, de exemplu, incisivii centrali permanenți (figura de sus); cel mai comun loc de apariție a unui dinte supranumerar este linia mediană a maxilei, deseori numit „mesiodens" (figura de jos)*

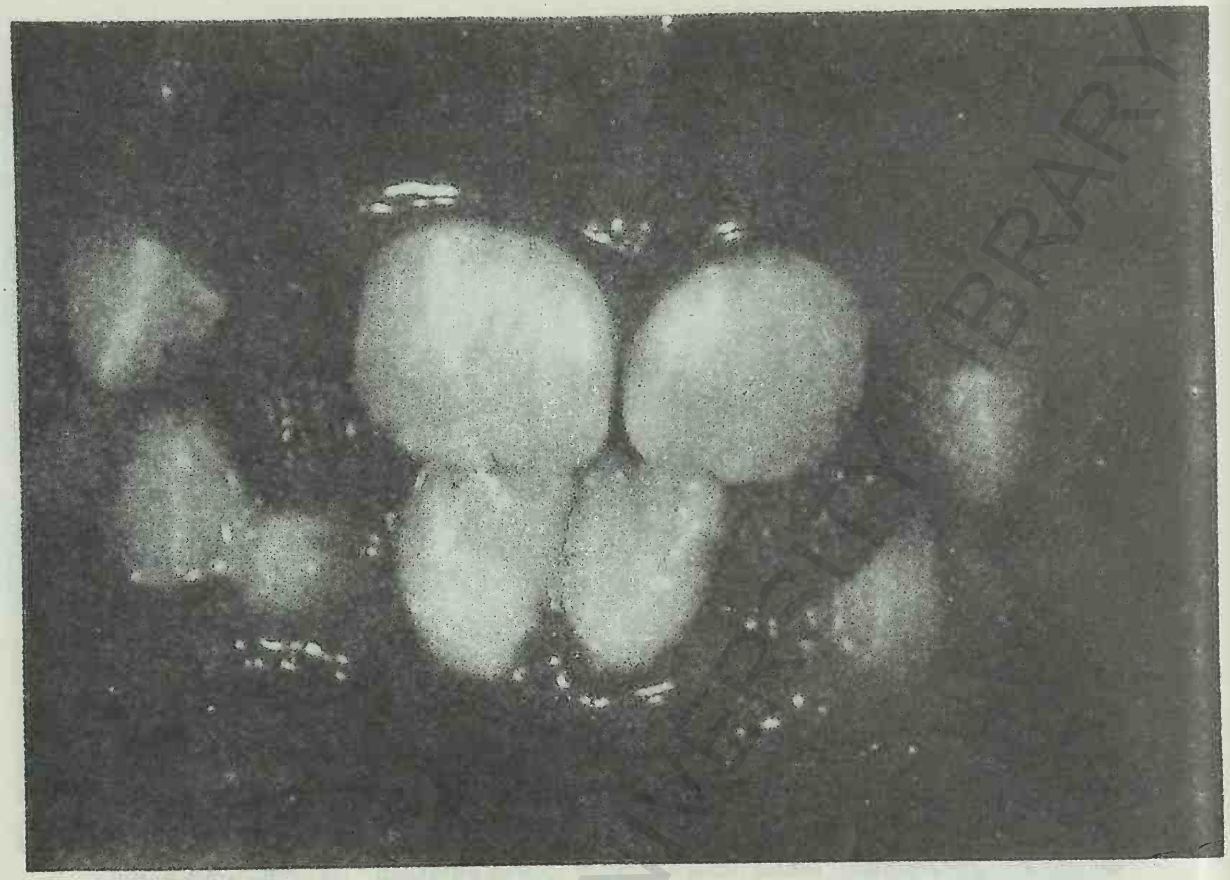
BCU "ASTRA" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



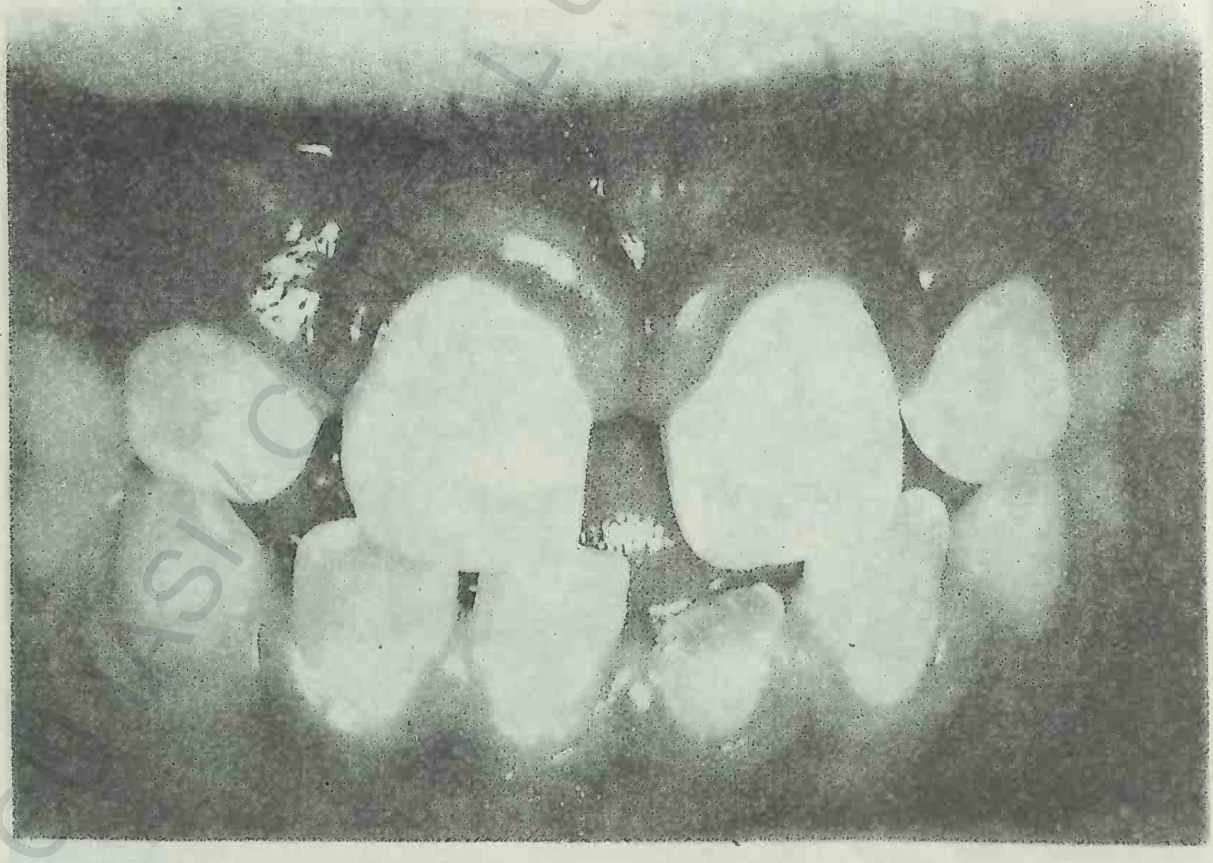
Dentinogenesis imperfecta *- afectează atât dentiția deciduală (figura de sus) cât și cea permanentă (figura de jos)*



BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

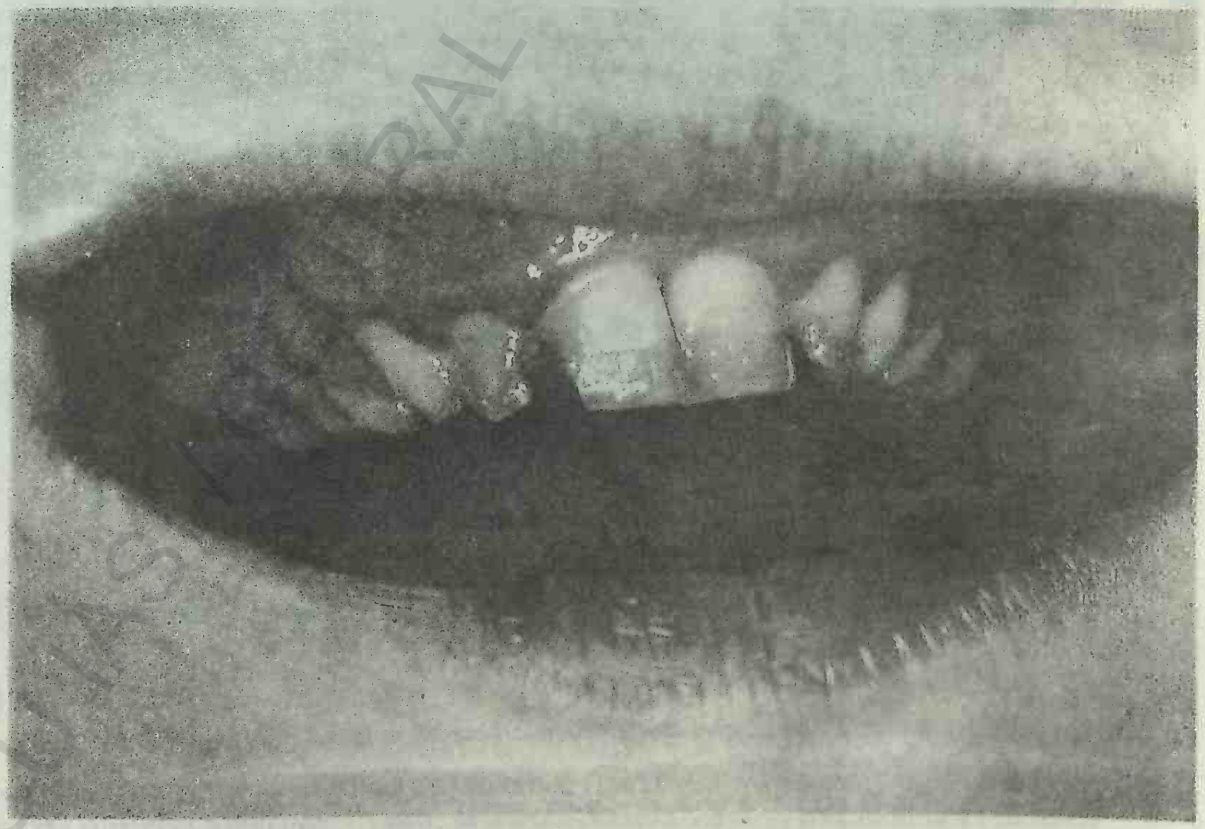


Amelogenesis imperfecta - tipul hipocalcificat: *smalțul este normal ca grosime și histologie dar este subțire, alb opac și friabil.*

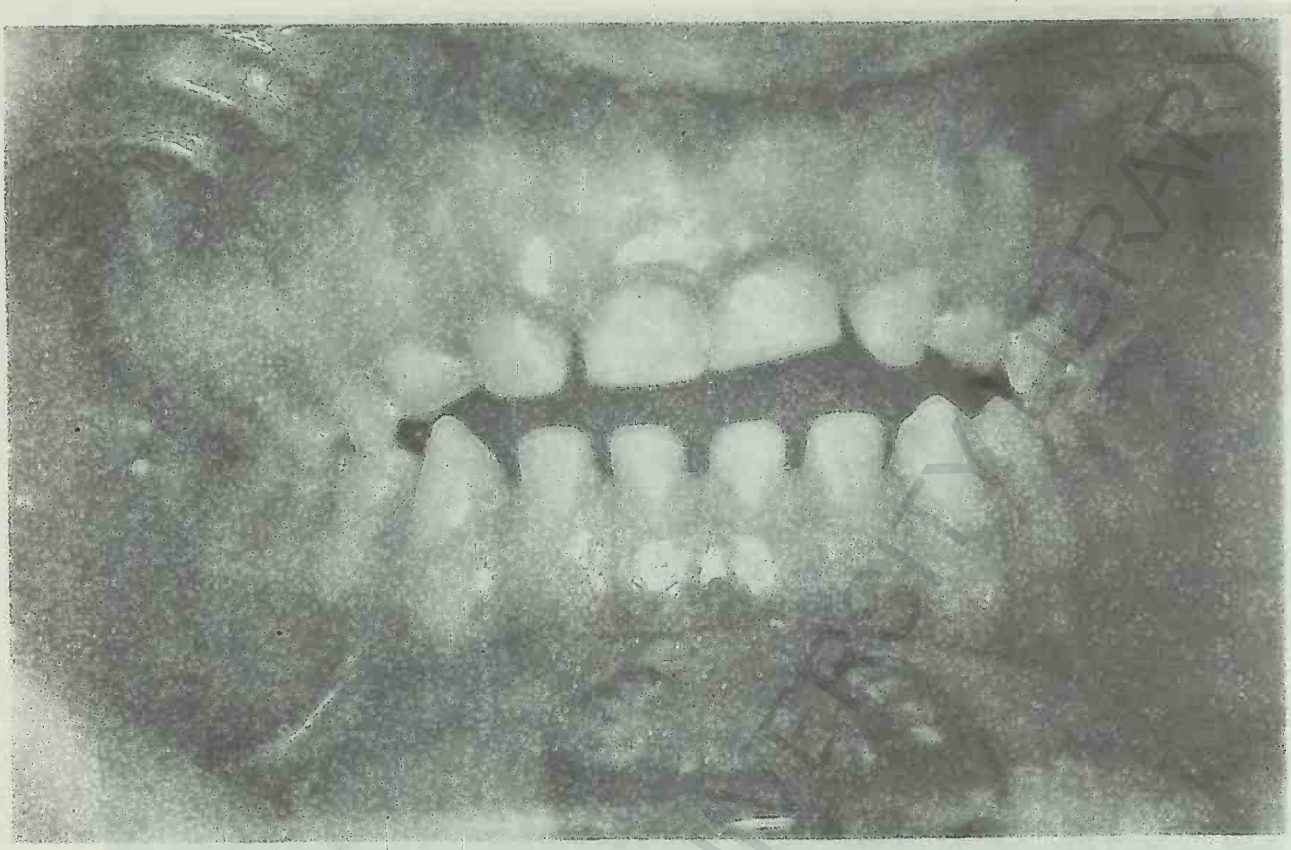


BOSTON UNIVERSITY LIBRARY

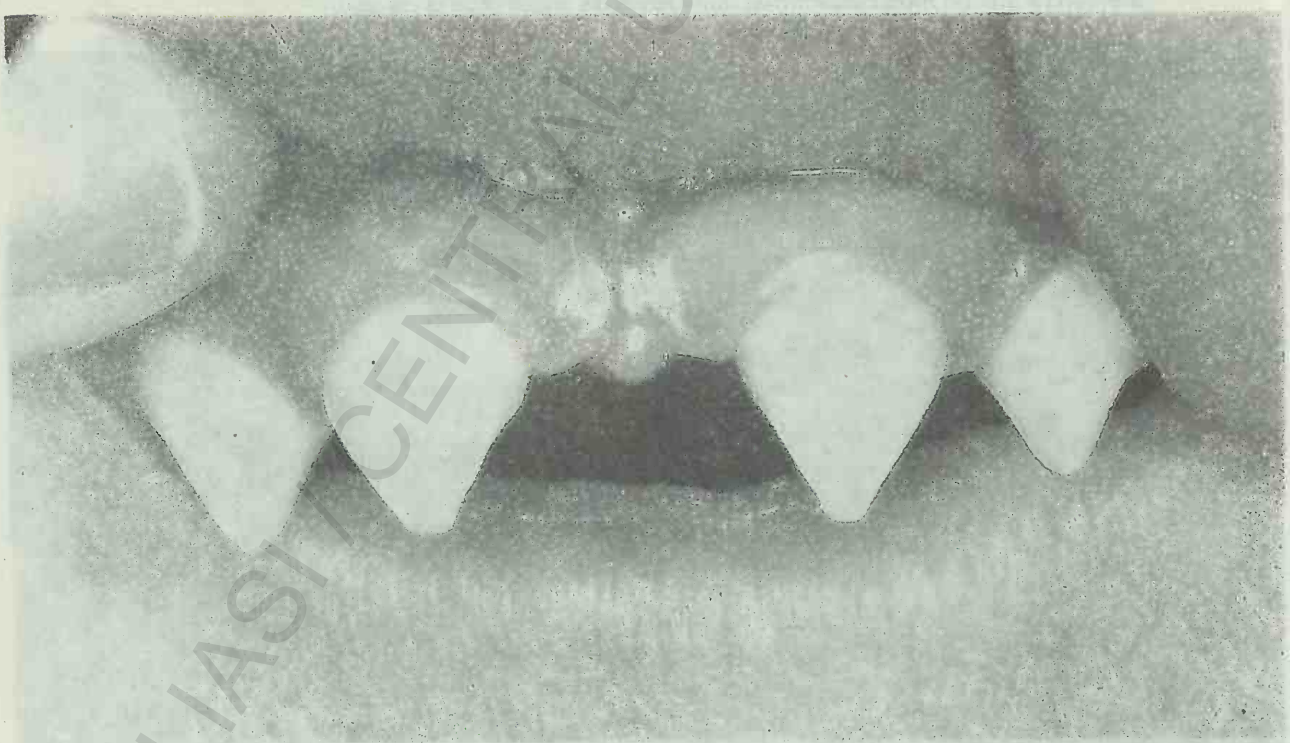
Amelogenesis imperfecta - tipul hipocalcificat: *datorită unui defect de calcifiere smalțul este moale și se detașează ușor lăsând descoperită dentina (figura de sus); cariile dentare afectează într-un mod necontrolat dinții lipsiți de smalț (figura de jos).*



BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



***Microdonţie** - imaginea prezintă dentiţia permanentă a unui pacient de 16 ani cu dinţi neobişnuit de mici şi nu dentiţia deciduală, aşa cum ar părea.*



***Hipodonţia** - cu incisivii laterali superiori conici, în formă de pană; restul dentiţiei este normală.*

BCU IAŞI CENTRUL UNIVERSITAR BIBLIOTECA

Cel mai frecvent dintele supranumerar se găsește între cei doi incisivi mediali superiori („mesiodente"). Caracterul se moștenește autozomal dominant X-linkat și se poate asocia cu incisivi în formă de șurubelniță și metacarpiene scurte. Există câteva teorii care încearcă să explice etiologia anomaliei numerice: hiperactivitatea laminei dentare care generează un număr mai mare de muguri dentari decât normalul, formând a treia dentiție.

7.3.Anomalii de dimensiune și formă a dinților

Se presupune că dimensiunea dinților se află sub controlul genelor plasate pe cromozomii sexului, în special pe cromozomul Y.

Incisivii mediani mari și proeminenți (macrodonția este observată în 1% din dentiția secundară) sunt observați în sindromul Martin-Bell (X-linkat, retard mintal variabil, față lungă și rectangulară, mandibulă voluminoasă, hiperlaxitate articulară și cutanată) și în sindromul Cohen (probabil autozomal recesiv, hipotonie musculară, obezitate, retard mintal). Globodonția, dinți cu volum mărit și formă globuloasă, apare în sindromul otodentar.

Microdonția are o prevalență de 5% în cazul dentiției de „lapte" și 2,5% în cazul celei permanente. Mai frecvent afectați sunt incisivii laterali și al treilea molar. Tipul de transmitere este incert.

Anumite anomalii de formă a dinților au o tendință evidentă de a se repeta în cadrul aceleiași familii, chiar dacă tipul de transmitere nu apare deseori clar: astfel, taurodonția („dinți ca de taur", radiografic se observă alungirea camerei pulpare a rădăcinii) se transmite autozomal recesiv, iar lobodonția („dinți de lup", premolarii sunt conici iar canini trituberculați) probabil autozomal dominant. Taurodonția se observă frecvent la bărbații cu sindrom Klinefelter și în general apare la indivizii cu polisomii ale cromozomului X. Etiologic este heterogenă cu transmitere dominantă sau multifactorială.

Dens in dente, dezvoltarea unui dinte în interiorul altui dinte, apare mai frecvent la rasa albă, afectează mai des incisivii laterali și uneori premolarii și se transmite autozomal dominant.

Dens evaginatum reprezintă o excrescență a dintelui constituită din smalț cu partea centrală din dentină și deseori cuprinde și o porțiune din camera pulpară. Stratul de smalț se fracturează foarte repede și astfel expune dentina și pulpa. Anomalia este frecventă la rasa mongoloidă și foarte rară printre alte populații. Se pare că se transmite ca un caracter autozomal dominant.

Fig.nr.68 prezintă câteva anomalii de formă și număr ale dinților.

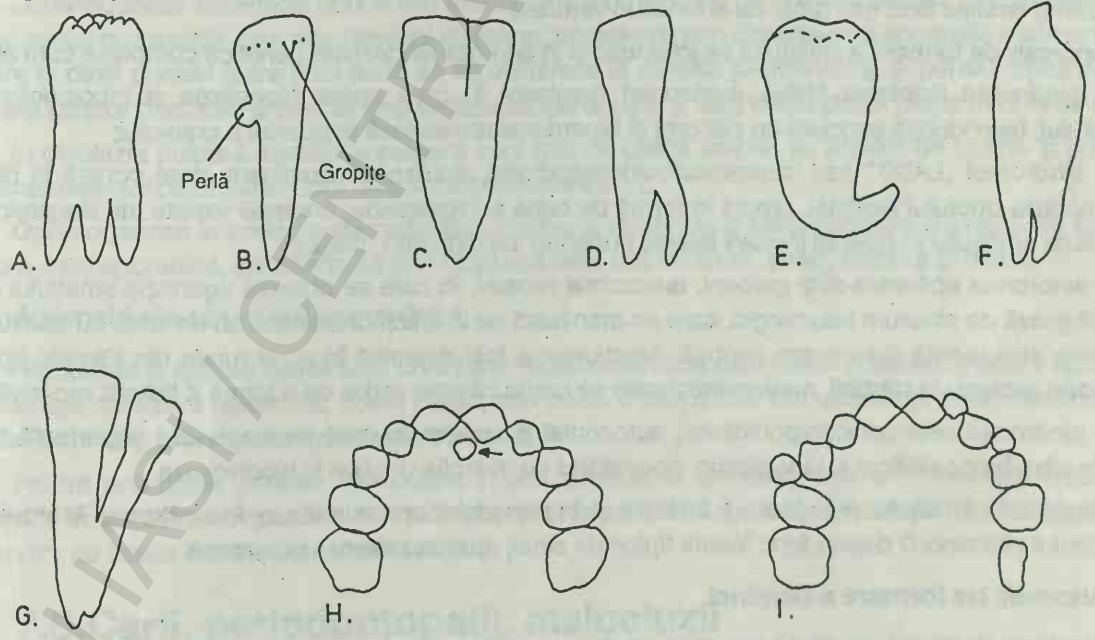


Fig. nr. 68 Anomalii dentare: A - coroană în formă de dudă sau mură; B - perle şi gropiţe de smalţ; C - incisiv cu coroană dublă; D - diviziune anormală a rădăcinii; E - rădăcină deformată; F - rădăcină ramificată; G -rădăcini fuzionte; H - hiperdonţie cu un incisiv supranumerar; I - hiperdonţia arcadei superioare având 13 dinţi în loc de 10 cât ar fi fost normal

7.4.Anomalii de structură a dinților

Anomaliile se pot datora tulburărilor de formare a smalțului, dentinei și cementului.

Anomaliile de formare a smalțului

Smalțul se dezvoltă în mod normal în două faze: prima este de formare a matricei și a doua este de mineralizare. Amelogeneza imperfectă se poate datora:

(a) unui defect de calcifiere (tipul de amelogeneză hipocalcificat);

(b) unui defect de maturație (tipul de amelogeneză hipomatur);

(c) unei reduceri a matricei smalțului (tipul de amelogeneză hipoplastic).

Amelogeneza imperfectă se observă de obicei în ambele dentiții și toți dinții sunt afectați.

Forma cea mai comună de amelogeneză imperfectă este tipul hipocalcificat, autozomal dominant, în care smalțul are grosime și histologie normală, dar este hipocalcificat și moale, friabil lăsând descoperită dentina. Se crede că ar exista și o altă formă de amelogeneză imperfectă tipul hipocalcificat care se transmite autozomal recesiv, dar mult mai gravă.

Amelogeneza imperfectă tipul hipomatur se transmite autozomal recesiv și afectează în special sexul masculin. Smalțul are grosime normală dar este opac, de culoare galben pestriț, lipsit de strălucire, moale și se consumă ușor. Femeile heterozigote prezintă striații verticale de smalț opac alternând cu striații de smalț normale (dinți „acoperiți cu zăpadă").

O altă formă de amelogeneză imperfectă este tipul hipomatur cu transmitere autozomal recesivă numit și pigmentat pentru că se caracterizează prin acumularea de pigment brun între straturile centrale ale smalțului ce-i conferă o culoare cenușie (asemănător gelului de agar).

Amelogeneza imperfectă tipul hipoplastic se caracterizează prin reducerea grosimii smalțului. Majoritatea formelor au o ereditate autozomal dominantă dar a fost observată și o formă autozomal recesivă în care smalțul este total absent de pe suprafața dentară (agenezia smalțului) și o formă X-linkat dominantă, în care smalțul este dur dar subțire, suprafața dintelui fiind aspră. Bărbații au un strat subțire și neted de smalț, care apare omogen. La femei manifestările sunt diferite (poate din cauza lionizării!) smalțul fiind mai gros, cu adâncituri verticale.

Anomalii de formare a smalțului se întâlnesc și în anumite sindroame genetice complexe cum ar fi:

– sindromul Robinson-Miller, autozomal dominant în care apare hipoplazia și hipocalcifierea smalțului, taurodonție asociate cu păr creț și hiperdensitate osoasă în special a craniului;

– sindromul „LADD" sau lacrimoauriculodentodigital, autozomal dominant, care constă în hipo- sau aplazia ductului lacrimal, urechi în formă de cupă și hipoacuzie, anomalii variate ale degetelor și displazia smalțului în special incisivii laterali superiori, cu dinți mici, conici;

– sindromul epilepsie-dinți galbeni, autozomal recesiv, în care se observă agenezia smalțului și o formă gravă de sindrom neurologic, care se manifestă de la sfârșitul primului an de viață cu convulsii, spasme și o rapidă deteriorare mintală. Afecțiunea a fost descrisă în zone rurale din Elveția; apare aproape exclusiv la bărbați, motiv pentru care se crede că este vorba de o formă X-linkată recesivă;

– sindromul ameloonicohipohidrotic, autozomal dominant, în care amelogeneza imperfectă este de tip mixt, hipocalcificat și hipoplastic, coexistând cu distrofia unghiei și hipohidroza.

Hipoplazia smalțului mai poate fi întâlnită și în pseudohipoparatiroidism, în sindromul Morquio și rahitismul vitamino-D dependent; fosete tipice de smalț apar în scleroza tuberoasă.

Anomalii de formare a dentinei

Displazia dentinică de tipul I sau radiculară, cu ereditate autozomal dominantă, este supranumită și „dinți fără rădăcină". Coroana dinților, fie a celor deciduali, fie a celor permanenți, apare normală, dar dinții sunt hipermobili și cad ușor pentru că rădăcinile sunt hipoplazice, sunt scurte și ascuțite sau lipsesc total. Camerele pulpare sunt obliterate încă înainte de erupția dentară sau există numai un rest, și lipsesc

canalele radiculare. Displazia radiculară poate fi găsită în asociație cu o varietate de osteoscleroză (autozomal dominantă), în calcinoza tumorală (autozomal recesivă), și la anumiți pacienți cu sindrom Ehlers-Danlos.

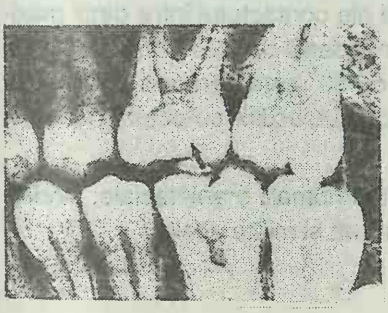
Displazia dentinică tipul II sau coronală are transmitere autozomal dominantă. Dinții deciduali au aspect translucid, opalescenți, de culoarea ambrei, în timp ce dinții permanenți au culoare normală. În timpul erupției dentina amorfă, hipertrofică tinde să oblitereze spațiile pulpare; sunt prezenți și calculi în pulpă.

În displazia dentinică fibroasă, autozomal dominantă, dinții au aspect și culoare normală, dar dentina dinților permanenți e fibrotică și invadează camera pulpară și canalele radiculare.

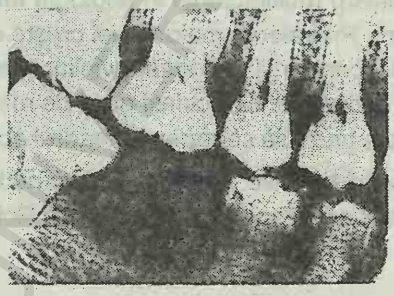
Termenul de dentinogeneză imperfectă definește o afecțiune caracterizată prin opalescență, culoarea ambră a dinților și obliterarea precoce a camerei pulpare. Dentinogeneza imperfectă afectează 1 din 8000 de indivizi. Atât dentiția primară cât și cea secundară poate fi afectată. Se pot distinge:

Dentinogeneza tipul I se observă în cadrul osteogenezei imperfecte (OI de tipul I sau de tipul IV, dominante, rareori în forma tipului III recesiv).

Dentinogeneza tipul II sau sindromul dentinei opalescente, cu ereditate autozomal dominantă, în care nu apar alterări osoase și nici alte anomalii extradentare.



a) dinți normali



b) dinți cu dentină opalescentă

Dentinogeneza imperfectă tipul III sau Brandywine (numele vine de la ținutul trirasial din Maryland), tot autozomal dominantă, care s-ar deosebi de forma precedentă prin dimensiunea anormală a camerei pulpare la dinții primari (care apoi tinde să se oblitereze la dentiția permanentă) și pentru faptul că, coroana dinților deciduali și permanenți se uzează foarte ușor și lasă descoperită pulpa în diverse zone.

În displazia pulpară, camerele pulpare sunt mai de grabă ample, au aspect de ciuline și prezintă numeroase arii calcificate. Tipul de transmitere este incert.

Odontogeneza imperfecta sau odontodisplazia, o afecțiune a cărei etiologie genetică nu este sigură, este sporadică, caracterizată prin displazia celor trei structuri: smalț, dentină și pulpa.

Anomalii ale structurii cementului

Hipoplazia și aplazia cementului sunt rare. Hipercementoza este relativ comună și poate apărea în inflamații, stimulare mecanică, boala Paget, sau poate fi idiopatică. Concrescența este unirea rădăcinilor a doi dinți prin cement; transmitere incertă.

Printre anomaliile dentare secundare în alte sindroame genetice amintim: coloratia roșietică a dinților în porfiria eritropoetică (eritrodonția) și chisturi odontogene în sindromul Gorlin (sindromul nervilor cu celule bazale, autozomal recesiv).

7.5.Carii, periodontopatii, malocluzii

Intervenția factorilor genetici în etiologia **cariei** e demonstrată de diverse studii familiale, din care rezultă că frecvența cariilor este mai mare în familiile cu subiecți afectați comparativ cu familiile subiecților indemni, de studii ale gemenilor care au demonstrat că concordanța caracterului este mai

mare la gemenii monozigoți decât la cei dizigoți. Se consideră că este vorba de o ereditate multifactorială, dar datele din literatură fiind controversate nu a fost posibil să se estimeze rolul factorilor genetici sau de mediu în etiologia cariei; nu se știe cum factorii genetici pot crește sau diminua susceptibilitatea la carie: dacă intervin în variațiile formei și compoziției chimice a dinților, sau în compoziția salivei, sau influențează în vreun fel obiceiurile alimentare ale individului sau preferința lui pentru o anume mâncare.

Periodontopatiile (afectează aparatul de fixare al dintelui în alveolă) sunt mai frecvente la descendenții consangvinilor, și sunt mai rare la descendenții genitorilor aparținând unor rase diferite. Se sugerează că ar fi condiționate de gene recesive.

Anumite boli ereditare rare sunt asociate cu periodontopatii. În sindromul Ehlers-Danlos (tipul VIII, autozomal dominant), acatalasemie (autozomal dominantă), hipofosfatazie tipul adult (autozomal dominantă)și neutropenia cronică familială (autozomal dominantă) apar periodontopatii grave care determină căderea precoce a dinților permanenți.

Fibromatoza gingivală, autozomal dominantă, a fost descrisă ca formă izolată sau asociată în hirsutism, în surzenia progresivă sau în anomalii variate neurologice, oculare, scheletice, și în hepatosplenomegalie.

Ocluzia dentară este rezultatul acțiunii combinate a factorilor anatomici și funcționali. Se sugerează un determinism multifactorial în etiologia **malocluziei** (anomalii ale contactului între dinții maxilari și mandibulari). Prevalența malocluziei crește de la 3-20% la descendenții din căsătoriile între veri primari față de descendenții neconsangvinilor. Riscul de malocluzie cu 30° este aproape dublu printre descendenții subiecților cu același grad de malocluzie față de copiii subiecților cu ocluzii normale. Tipul de malocluzie tinde să se repete în cadrul aceleiași familii.

Malocluziile pot fi întâlnite în sindroame genetice caracterizate prin anomalii craniofaciale: sindromul orofaciodigital I sau Papillon-Leage, Pierre Robin, cherubism, Hanhart și multe altele.

Bibliografie

1.Baccetti T.: Analisi della prevalenza di anomalie dentali isolate ed associate nelle sindromi ereditari, Minerva Stomatol., 42:281-94, 1993.

2.McKusick V.A.: Mendelian Inheritance in Man – Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linkat phenottpes, The John Hopkins University Press, Baltimore&London, Tenth ed., vol 1 și 2, 1992.

3.Maximilian C., Ioan Doina Maria : Genetică medicală, Ed.Medicală, 114, 117, 1986.

4.Mollica F. et al.: Genetica Medica, Editoriale Grasso, Bologna, 312:316, 1993

5.Moore K.L.: Before We Are Born, 2nd Ed., Oxford University Press, 269:272, 1992.

6.Salinas C.F.: Orodental findings and genetic disorders.Birth Defects, OAS., 18, 79, 1982.

7.Stewart R.E., Poole A.E.: the Orofacial structures and their association with congenital abnormalities. Pediat.Clin.N.Amer., 29, 547, 1982.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul 8

Ereditatea reacțiilor farmacogenetice

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Un aspect particular al interacțiunii dintre gene și mediu în etiopatogeneza unor tulburări umane este dat de farmacogenetica, ramură a geneticii umane care studiază variațiile răspunsului individual la administrarea de medicamente, variații condiționate de constituția genetică a individului. Termenul de farmacogenetică, introdus de Vogel în 1959, se referea strict la răspunsul individual la medicamente. Astăzi, în sfera farmacogeneticii au fost incluse și acele tulburări ereditare care pot apărea spontan, dar în majoritatea cazurilor sunt precipitate sau agravate de medicamente. Astfel, se poate explica de ce același medicament, administrat în aceeași doză, pe aceiași cale la bolnavi cu aceiași afecțiune, vârstă și sex, produce efecte variabile: terapeutice, toxice, reacții adverse sau lipsa de efect. Un același medicament poate provoca la indivizi diferiți răspunsuri diferite nu numai cantitativ, în sensul unei măriri sau micșorări a efectului farmacologic obișnuit, dar și calitativ, în sensul că numai la anumiți indivizi apar răspunsuri neobișnuite.

Cei care au atras atenția asupra răspunsului individual la medicamente au fost medicii; ei au observat că bolnavii pot reacționa diferit la un același medicament. Pe baza observațiilor și a experienței medicale s-a sugerat că la originea reacțiilor anormale la medicamente (uneori și alimente) ar putea sta faptul că fiecare individ este un unicat farmacologic sau o individualitate biochimică, deci reacțiile respective sunt condiționate genetic. Originea genetică a sensibilității și uneori a rezistenței la un medicament a fost demonstrată prin identificarea enzimei, concentrarea familială a deficienței enzimatice și studiile genetice asupra gemenilor mono-și di-zigoți (Tabelul nr. 20). De exemplu, urmărirea scăderii concentrației plasmatice a antipirinei, dicumarolului, etanolului, și fenilbutazonei la gemenii mono-și di-zigoți a arătat că timpul de înjumătățire a medicamentelor în plasmă este similar pentru gemenii monozigoți și diferit la dizigoți. Mai mult, s-a demonstrat că întreaga serie de reacții anormale sau uneori letale la medicamente sunt cauzate de o mare variabilitate enzimatică determinată genetic. Răspunsul anormal la administrarea unui medicament pune în pericol viața pacientului respectiv și astfel, poate constitui un mecanism de presiune selectivă negativă interferând cu capacitatea reproductivă sau „fitnessul" acelui pacient (fitness = capacitatea unui organism de a supraviețui și de a se reproduce)

Tabelul nr. 20 - Răspunsuri anormale la medicamente condiționate monogenic

Medicamentul	Răspunsul atipic	Interpretare genetică
Primachina Alte antimalarice	anemie hemolitică acută	deficiența enzimei glucozo-6-P-dehidro-genaza (McKusick 305900)
Sulfamide	anemie hemolitică acută	Hb Zurich sau alte Hb instabile (McKusick 141900)
H_2O_2 Alte subst. oxidante	methemoglobinemia gangrena cavității bucale	deficiența catalazei (acatalazia) (McKusick 115500)
Izoniazida Hidralazina	Creștere a incidenței efectelor nedorite (neuropatie, hepatotoxi-citate, lupus la hidralazină)	deficiența N-acetil-transferazei (McKusick 243400)
Suxamethoniu (succinilcolina)	apnee prelungită	deficiența pseudocolinesterazei (McKusick 177400)
Anestezice	hipertermie, contractură	gena gustător PTC (McKusick 177400)
Clorpropamid + etanol	îmbujorarea feței	gena "CPAF", lincată cu diabetul de tip 2 (McKusick 118430)

Medicamentul	Răspunsul atipic	Interpretare genetică
Anticoagulante (warfarină, dicumarol)	lipsa efectului	gena "rezistenței la warfarină" (McKusick 122700)
Corticosteroizi pentru instilări oculare	creșterea presiunii intraoculare	gena predispozantă la glaucom (McKusick 137600)

*McKusick Victor - "Mendelian Interitance in Man", catalog al fenotipurilor autozomale dominante, recesive şi X-lincate, vol. 1 şi 2, 1992, numerele din paranteze sunt folosite în catalog după cum urmează: caractere autozomal dominante de la 100.050–194.542, caractere autozomal recesive de le 200.100–280.000 şi caractere legate de cromozomul X de la 300.010–315.00

***CRAF - chlorpropamide - alcohol flushing

De obicei, un medicament administrat unui pacient parcurge anumite etape de metabolizare (Fig. nr. 69). Din momentul pătrunderii medicamentului în organism și până la eliminarea lui, medicamentul suferă o serie de transformări biochimice în care intervin enzime sau proteine funcționale a căror sinteză este controlată genetic. O deficiență enzimatică ar antrena un răspuns anormal. În acest capitol vom încerca să evidențiem modul în care constituția genetică a pacientului determină într-o mare măsură ce va urma după administrarea unui medicament.

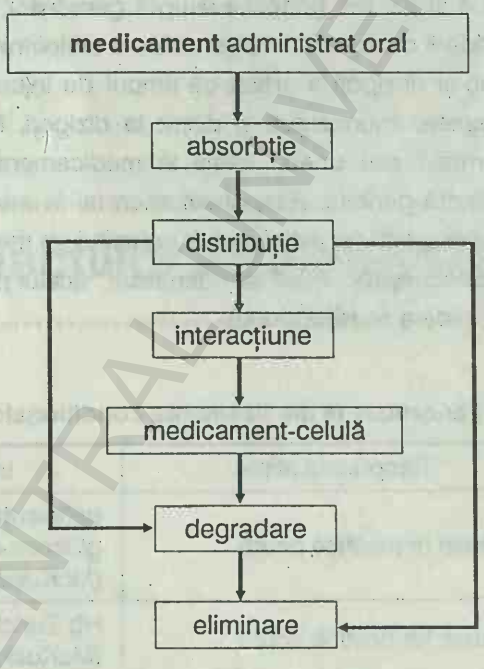
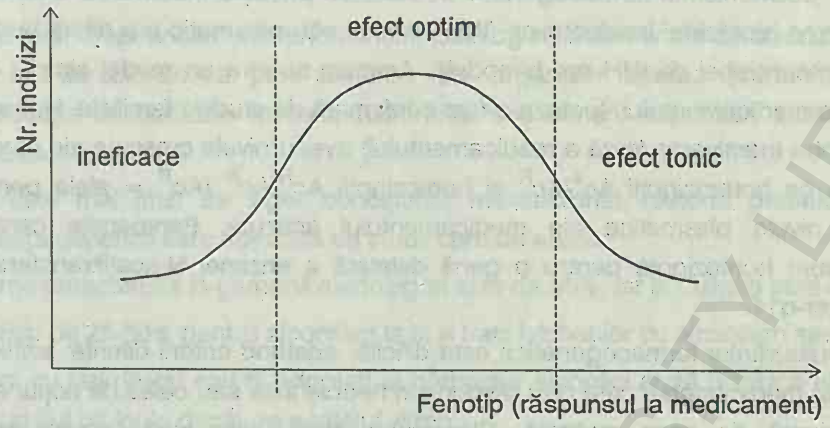


Fig. nr. 69 - Diagrama stadiilor de metabolizare a unui medicament

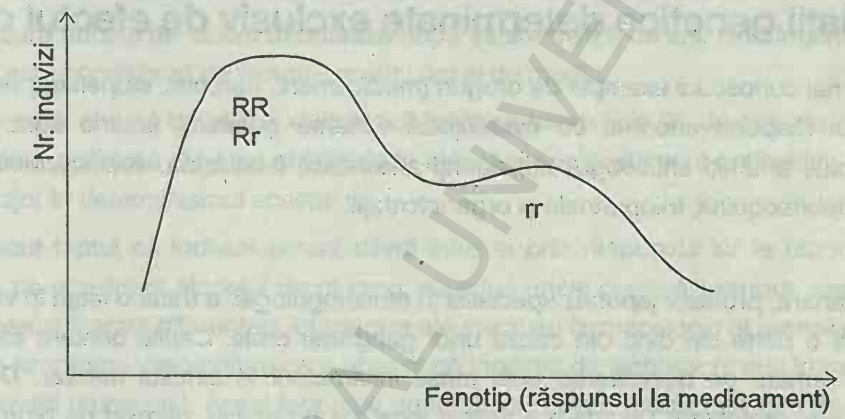
În cadrul populației umane există o variabilitate considerabilă a răspunsului individual la administrarea unui medicament; variabilitatea răspunsului poate fi continuă (distribuție unimodală) sau discontinuă (distribuție bimodală, uneori trimodală). O distribuție unimodală arată că metabolizarea medicamentului respectiv se află sub controlul mai multor gene, iar analiza factorilor genetici în acest caz este dificilă (Fig. nr. 70). În schimb, o distribuție discontinuă arată că metabolizarea medicamentului respectiv se află sub control monogenic. Astfel, dacă metabolizarea normală a unui medicament este controlată de o genă dominantă R, iar gena r împiedică metabolizarea medicamentului, atunci vor exista trei clase genotipice în cadrul populației: RR, Rr și rr. Homozigoții rr fenotipic se vor exprima prin inabilitatea de a metaboliza medicamentul în cauză; între

BCU - CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

a) distribuția continuă (unimodală) a fenotipurilor



b) distribuția discontinuă (bimodală) a fenotipurilor



c) distribuția discontinuă (trimodală) a fenotipurilor

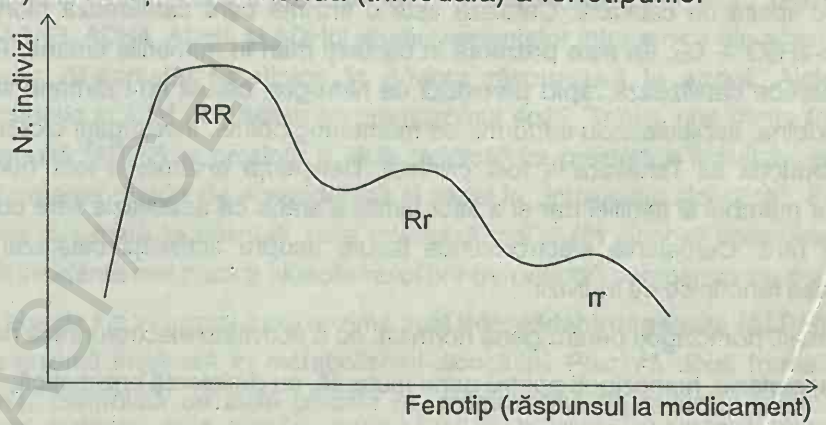


Fig. nr. 70 - Tipuri variate de răspunsuri la adminstrarea de medicamente (după A.E.H. Emery, 1992)

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

răspunsul homozigoților RR și heterozigoților Rr nu există nici o diferență, și în acest caz avem de-a face cu o distribuție bimodală, sau uneori răspunsul homozigoților RR și al heterozigoților Rr poate fi diferit și va apărea o curbă de distribuție trimodală (Fig. nr. 70).

De exemplu, polimorfismul farmacogenetic în ceea ce privește inactivarea unui tuberculostatic: după administrarea hidrazidei izonicotinice (INH), nivelul său plasmatic era diferit la diverși pacienți, iar distribuția concentrației de INH era bimodală. Aceasta sugera un model simplu de ereditate în biotransformarea medicamentului. Ipoteza a fost confirmată de studiile familiale. Homozigoții Ac^s/Ac^s (Ac^s = alela pentru inactivarea lentă a medicamentului) aveau nivele crescute ale medicamentului în plasmă, în timp ce heterozigoții Ac^s/Ac^R și homozigoții Ac^R/Ac^R (Ac^R = alela pentru inactivarea rapidă) aveau nivele plasmatice ale medicamentului scăzute. Persoanele care excretă lent medicamentul sunt homozigote pentru o genă deletată a enzimei N-acetiltransferaza plasată pe cromozomul 8pter-q11.

Clasificarea tulburărilor farmacogenetice este dificilă, existând criterii diferite: sistemul de organe implicat, clasa de medicamente care dau răspunsuri neobișnuite sau calea de acțiune în organism a enzimei determinată de gena mutantă. Clasificarea tulburărilor farmacogenetice într-o ordine alfabetică este cea mai simplă și mult utilizată în manualele de specialitate.

8.1. Variații genetice determinate exclusiv de efectul drogului

Printre cele mai cunoscute exemple de droguri (medicament, narcotic, stupefiant) responsabile de antrenarea unui răspuns anormal ce evidențiază variante genetice umane sunt: peroxidul de hidrogen, alcoolul, anumiți anticoagulanți, agenți anestezici, izoniazida, succinilcolina, primaquina, fenilbutazona, debrisoquina, thiopurinele și organofosfații.

Acatalazia

În 1946, Takahara, profesor japonez specialist în otolaringologie, a tratat o fetiță în vârstă de 11 ani care-și pierduse o parte din dinți din cauza unor gangrene orale. Cariile dentare care au implicat maxila au fost urmate de dezvoltarea unei mase inflamatorii în sinusul maxilar. După excizarea țesuturilor bolnave, profesorul Takahara a aplicat local, ca de obicei, peroxid de hidrogen. În loc să apară o spumare iar țesuturile să rămână roșu-strălucitor, sângele care a venit în contact cu peroxid a devenit negru-maroniu. Observația l-a determinat pe Takahara să deducă că sângele și țesuturile acelei fetițe erau lipsite de catalază. Catalaza este o enzimă care catalizează hidroliza peroxizilor $2H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalază}} 2H_2O + O_2$. Ea este prezentă în cantități mari în hematiile umane. Prezența ei este protectoare deoarece catalizează rapid peroxidul de hidrogen căruia nu-i rămâne suficient timp să oxideze hemoglobina, împiedicându-se formarea methemoglobinei. Investigații biochimice ulterioare au arătat că deducția lui Tahakara a fost corectă. Deficiența enzimei a fost numită acatalazie. Investigarea altor membrii ai familiei dar și a altor familii a arătat că acatalazia este condiționată de o mutație recisivă rară. Cercetările electroforetice făcute asupra activității catalazei din sânge au evidențiat trei clase fenotipice de indivizi:

– indivizii normali, homozigoți pentru gena normală, cu o activitate electroforetică normală;

– indivizi cu acatalazie, homozigoți pentru gena mutantă, cu deficiență enzimatică;

– indivizi cu hipocatalazie, heterozigoți, cu o activitate enzimatică intermediară între primele două tipuri.

Gena catalazei a fost localiazată pe cromozomul 11 p 13

Acatalazia nu este limitată numai în Japonia, fiind descrisă și în alte părți ale lumii (Corea, Elveția). De remarcat că există tipuri diferite de acatalazie interpretate ca variante genetice distincte. În

Japonia aproximativ jumătate din persoanele cu acatalazie au sindromul gangrenei orale, restul au simptome ușoare (ulcerații ale alveolelor dentare) sau nu prezintă nici un simptom. Deosebirile față de normal pot fi făcute prin tehnici imunologice.

Alcoolismul

Alcoolismul definit drept ansamblul fenomenelor patologice determinate de abuzul de băuturi care conțin alcool, se caracterizează prin tulburări ale organelor interne (cardiomiopatie, ciroză, pancreatită), excitație cu confuzie mintală, tulburarea coordonării mișcărilor, scăderea capacității fizice și intelectuale.

Alcoolismul este mai mult ca sigur condiționat multifactorial, factorul genetic având un rol important. Influența genetică este dovedită de studii care au arătat:

1. concordanța caracterului la gemenii monozigoți este de 55%, iar la dizigoți este de numai 28%;

2. există un risc de 25-50% pentru alcoolism la fii și frații bărbaților cu alcoolism sever;

3. frații vitregi cu tați diferiți sau fii adoptați ai bărbaților alcoolici arată o rată a alcoolismului mai apropiată de a tatălui biologic decât de a tatălui vitreg;

4. preferința pentru alcool poate fi selectiv educată la animalele de experiență.

Cloninger, 1987, a identificat două tipuri ereditare, distincte de alcoolism:

– tipul I, în care abuzul de alcool debutează după vârsta de 25 de ani, fiind întâlnit atât la bărbați cât și la femei; este condiționat de factori genetici dar și de mediu.

– tipul II, în care abuzul de alcool debutează înaintea vârstei de 25 de ani, rar întâlnit la femei, caracterizat prin inabilitatea de a se abține de la alcool și comportament antisocial; factorii genetici joacă un rol major în determinismul acestui tip.

Este cunoscut faptul că indivizii umani diferă între ei prin răspunsul lor la etanol (alcool etilic). Studii recente, ce consideră alcoolul drept drog, au adus unele clarificări asupra acestei variabilități. Un interes deosebit îl arată diferențele interetnice ale efectului farmacologic al etanolului. Îmbujorarea facială și unele simptome vasomotore care apar după ingestia de alcool sunt mai frecvente la orientali decât la caucazieni (europeni). Acest fenomen poate avea la bază producția mare de acetaldehidă la orientali, producție controlată de factori genetici. Astfel metabolizarea alcoolului în organism este mai rapidă la orientali comparativ cu caucazienii. Alcoolul este metabolizat în ficat de enzima alcooldehidrogeneza (ADH), care îl transformă în acetaldehidă. Deși ADH prezintă polimorfism (ADH1, ADH2, ADH3, ADH4, ADH5 și ADH6) studiul variantelor inter-etnice ale acestei enzime nu au clarificat existența diferențelor fenotipice în privința răspunsului la alcool. Alelele implicate în determinismul genetic al ADH se găsesc pe cromozomul 4q22. Totuși, una dintre formele ADH este activă în viața adultă (ADH2) și prezintă o alelă „atipică" ce prezintă o activitate enzimatică mărită conducând la formarea rapidă de acetaldehidă și astfel la „intoxicația alcoolică". Frecvența acestei alele atipice este mai mare la orientali, care tolerează mai puțin alcoolul comparativ cu europenii. Astfel se explică incidența mai mică a alcoolismului printre orientali comparativ cu europenii.

În ultimii ani atenția s-a îndreptat spre enzima **acetaldehiddehirdogenaza (ALDH)**, care reprezintă cea de-a doua enzimă implicată în metabolismul alcoolului. Prezintă două forme: forma hepatică citosolică ALDH1, controlată.de alele plasate pe cromozomul 9q și forma mitocondrială ALDH2, controlată de alelele plasate pe cromozomul 12q. Enzima prezintă polimorfism in vitro. Polimorfismul ambelor forme ale enzimei hepatice este responsabil de metabolismul oxidativ al etanolului și poate influența predispoziția la alcoolism. Harada & colaboratorii (1980) au demonstrat existența a patru isoenzime la japonezi, diferite prin mobilitatea electroforetică. Un pas important în investigarea semnificației epidemiologice a ALDH a fost repezentat de descoperirea faptului că indivizii la care

ALDH este absentă pot fi identificată fenotipic prin examinarea rădăcinii firului de păr, înlocuindu-se puncția bioptică hepatică în scop de cercetare. Între 40-80 % dintre orientali prezintă deficiența enzimei ALDH2, în timp ce deficiența enzimei nu a fost evidențiată la nici un european. Deficiența a fost asociată cu sensibilitatea la alcool, îmbujorare facială, metabolizarea lentă a acetaldehidei și o frecvență scăzută la alcoolism datorită efectelor neplăcute care apar prin consumul de alcool. Studiile familiale au evidențiat o ereditate autozomal recesivă în cazul acestei deficiențe.

Hipertermia malignă – miopatia hiperpirexică

Relativ recent (Denborough et al 1962), s-a descoperit hipertermia malignă, o complicație rară și fatală (60 % din cazuri) care survine în timpul anesteziei, considerată o tulburare farmacogenetică.

Indivizii susceptibili, asimptomatici până la administrarea unui anestezic general, manifetă o creștere rapidă a temperaturii corpului (42,3 C), adesea însoțită de rigiditate musculară, în timpul administrării unor anestezice inhalante (halothane) sau a unor relaxante musculare (succinilcolin clorid). Dacă nu este recunoscută precoce (anamneza familială este sugestivă; indivizii predispuși genetic sunt identificați prin nivelul crescut al creatinfosfokinazei, biopsie musculară și expunere la cafeină a fibrei musculare in vitro; screeningul preoperator este util) și tratată (administrarea procainei sau a procaninamidei intravenos) indivizii devin acidozici și este posibil ca efectele cardiace ale acidozei să cauzeze moartea spontan. Defectul de bază pare să fie creșterea bruscă a concentrației de Ca^{2+} din sarcoplasmă și reticulul sarcoplasmic ca răspuns la acțiunea anesteziculuí.

Studiile familiale au sugerat că este vorba de un caracter mendelian rar (1/15000) ce se moștenește autozomal dominant. S-a arătat că în anumite familii locusul susceptibilității la hipertermia malignă este pe cromozomul 19q13. Tulburarera prezintă heterogenitate genetică.

Inactivarea izoniazidei (INH)

Izoniazida este unul dintre cele mai importante medicamente folosite în tratamentul tuberculozei. S-au realizat variate studii asupra metabolismulului acestui medicament. S-a arătat că izoniazida este rapid absorbită la nivel intestinal, după care nivelul sanguin este crescut, treptat reducându-se pe măsura inactivării și eliminării cantității primite. Inactivarea medicamentului se realizează în ficat în prezența enzimei N-acetil-transferaza. În populația umană au fost identificate două clase de indivizi distincte, ținând cont de abilitatea de metabolizare a izoniazidei:

– inactivatorii rapizi, care elimină prin urină o mare parte din medicament sub formă acetilată;

– inactivatorii lenți, care elimină medicamentul sub formă neacetilată; în cadrul acestui grup simptomele toxice sunt mult mai frecvente.

Viteza acetilării hepatice este determinată genetic. Studiile familiale au arătat că inactivatorii lenți ai izoniazidei sunt homozigoți pentru o genă deletată a enzimei **N-acetil-transferaza**. Caracterul se transmite autozomal recesiv. Inactivatorii rapizi sunt fie homozigoți, fie heterozigoți pentru alela normală a acestei enzime, localizată pe cromozomul 8p. Majoritatea populațiilor umane, dacă nu toate, prezintă un polimorfism al acetilării. Distribuția etnică a alelelor ce controlează polimorfismul acetilării arată că procentajul inactivatorilor rapizi scade spre Ecuator: aproximativ 50% din populația europeană și a Statelor Unite ale Americii, 33% din latino-americani, 20% dintre japonezi și 5% dintre eschimoși, sunt inactivatori lenți, enzima N-acetil-transferaza hepatică fiind absentă. Importanța polimorfismului acetilării în terapeutică este arătată în Tabelul nr. 21.

BCU "IOAN SLAVICI" UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul nr. 21 – Polimorfismul statusului acetilator în terapeutică

(după D.A.Price Evans, 1992)

Medicamentul	Fenotipul	Efectul observat
Izoniazida	lent	predispus la nevrită periferică în terapia cu doze uzuale; complicația poate fi prevenită prin administrare simultană de piridoxină (vitamina B6).
	lent	predispus la efecte adverse în tratamentul simultan cu INH și fenitoină la bolnavii epileptici ce suferă de tuberculoză
	lent	predispus la hepatotoxicitate când tratamentul pentru tuberculoză se face cu rifampicină și INH
Hidralazina (antihipertensiv)	rapid	rezultate mai puțin favorabile în cazul în care tratamentul tuberculozei se face cu o doză săptămânală de izoniazidă
	lent	dezvoltă anticorpi antinucleari și lupusul sistemic medicamentos
Salicil-azo-sulfapiridina	rapid	necesită doze crescute în controlul hipertensiunii
	lent	incidența crescută a variatelor reacții adverse la persoanele sănătoase; un răspuns bun în artrita reumatoidă.
Dapsona	rapid	doze crescute sunt necesare în controlul dermatitei herpetiforme (?)
	lent	multe efecte adverse hematologice
Prizidilol	lent	efecte antihipertensive importante

• medicamentele enumerate sunt acetilate de enzima polimorfică N- acetil-transferaza, prezentă în ficat şi mucoasa intestinală.

Statistic, s-a sugerat existența unei asociații între inactivarea lentă și cancerul de vezică. Inactivatorii lenți sunt mult mai predispuși la diferite forme de cancer deoarece nu pot inactiva și elimina compușii carcinogeni (Evans, 1989).

Metabolismul debrisoquinei

Debrisoquina este un medicament adrenergic-blocant cu utilizare clinică în hipertensiune. Enzima **debrisoquin-hidroxilaza** controlează oxidarea medicamentului. A fost observată o largă variație a răspunsului hipotensiv, sugerându-se un polimorfism al hidroxilării medicamentului. Gena CYP2D6 (citocrom P-450, familia II, subfamilia D; citocromii P-450 sunt proteine hepatice majore implicate în detoxifierea medicamentoasă și xenobiotică, precum și în activarea procarcinogenilor; genetica lor este complexă și cuprinde mai multe familii genice), localizată pe cromozomul 22q, este asociată cu polimorfismul metabolic al debrisoquinei. Studii moleculare recente au relevat faptul că pot apărea mutante ale genei „normale" responsabile de apariția fenotipurilor slab-metabolizatoare în microzomii hepatici umani.

În populația generală există o distribuție bimodală a răspunsului la debrisoquină (Mahgoub et al., 1977), fenotipurile fiind: metabolizatori „extensivi" (dominant) și „slabi" (recesiv). Aproximativ 8-10 % dintre europeni sunt „slab-metabolizați", fiind homozigoți pentru o mutantă recesivă (surprinzător este

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

că mutațiile au apărut în introni, producând o serie de decupări incorecte ale ARN- m ce transcrie gena). În timpul terapiei cu debrisoquină acești indivizi au o sensibilitate mai mare la efectele antihipertensive. Statistic, a fost observată o asociere semnificativă a persoanelor „slab-metabolizatoare" cu boala Parkinson (Barbeau et al., 1985) și lupusul sistemic eritematos.

S-au identificat încă 14 medicamente a căror metabolizare este asemănătoare cu cea a debrisoquinei: propranolol, timolol, bufuralol, guanoxan, fenacetin, methoxifenamin ș.a.

Metabolismul fenilbutazonei

Fenilbutazona este utilizată în tratamentul formelor severe de artrită. Metabolismul acestui medicament pare să se afle sub control poligenic, fiind unicul exemplu cunoscut. Indivizii care metabolizează lent fenilbutazona dezvoltă efecte toxice cum ar fi anemia hipoplastică.

Rezistența la anticoagulante

Medicamentele anticoagulante sunt utilizate în tratamentul infarctului miocardic, atenuând riscul de coagulare intravasculară și apariția de tromboze. Anticoagulantele cumarinice pot bloca locusurile receptoare pentru vitamina K din ficat, urmând o diminuare a sintezei diferiților factori plasmatici de coagulare a sângelui (II, VII, IX și X).

Observațiile clinice au dus la descoperirea rezistenței la anticoagulante, caracter mendelian, autozomal dominant, rar. Tot observațiile clinice au sugerat că există o variație discontinuă a răspunsului pacienților la tratamentul cu Warfarină (Bihidroxicumarin = Dicumarol), cu două fenotipuri posibile:

– fenotipul sensibil la warfarină

– fenotipul rezistent la warfarină, efectul anticoagulant instalându-se la doze de 20 de ori mărite față de dozele terapeutice normale (caracter ereditar, autozomal dominant)

Pentru ca vitamina K să participe la carboxilarea factorilor de coagulare II, VII, IX și X, este necesară transformarea ei de către vitamina K-reductaza într-o formă redusă. Warfarina are un efect inhibitor asupra acestei reductaze. Defectul genetic al rezistenței la warfarină s-ar datora afinității alterate a reductazei pentru medicament.

Rezistența la warfarină a fost descrisă și la șobolanul sălbatic, caracterul moștenindu-se autozomal dominant.

Sensibilitate la succinilcolină

Curara este un alcaloid toxic extras din plante, care era preparat de anumite triburi de indieni sud-americani și folosit în vârfurile săgeților lor la vânătoare. Efectul ei produce paralizie musculară. În medicină, curara a fost utilizată ca relaxant muscular în intervențiile chirurgicale. Un alt medicament care produce relaxare musculară este succinilcolina (suxamethoniu). Spre deosebire de curara, succinilcolina produce o relaxare musculară fără efecte dăunătoare și de scurtă durată, 2-3 minute după administrare. În timpul acestei perioade musculatura respiratorie este paralizată instalându-se o apnee de scurtă durată, respirația fiind menținută în mod artificial. Totuși aproximativ 1 la 2000 de pacienți prezintă o apnee prelungită, aproximativ o oră sau mai mult, foarte rar survenind chiar moartea. În asemenea situații apneea poate fi corectată prin transfuzii de sânge de la persoane normale, rezistente. În mod obișnuit succinilcolina este degradată în organism de enzima **pseudocolinesteraza**, prezentă în plasma sanguină și sintetizată în ficat. Sinteza enzimei se află sub controlul unei gene al cărui locus este pe cromozomul 3q25. Pacienții cu sensibilitate mărită la succinilcolină au o cantitate anormală de pseudocolinesterază ce nu permite degradarea într-o rată normală a anestezicului. În cazuri foarte rare enzima poate fi absentă. Studiile familiale arată că sensibilitatea la succinilcolină se transmite autozomal recesiv.

BCU "ALECU RUSSO" BĂLȚI

Studiul pseudocolinesterazei serice cu ajutorul inhibitorilor ei, dibucaina și fluorura, au evidențiat prezența isoenzimelor controlate de 4 alele autozomale (alelie multiplă) denumite: E_{1u} (E de la esterază, 1 pentru că a fost prima și „u" de la usual), E_{2a} („a" de la atipical, detectată cu dibucaină), E_{3f} (f – detectată cu fluorură) ei E_{4s} („s" de la silent, homozigoții nu au activitate enzimatică și sunt extrem de sensibili). Genotipurile care nu au alela E_{1u} (alela normală) au sensibilitate crescută față de succinilcolină, existând riscul dezvoltării unei apneei prelungite chiar la doze obișnuite.

Alela „atipică" are o frecvență de 3% în populația SUA (frecvența homozigoților este de 1/2500) și 10% la evreii orientali (frecvența homozigoților 1/400). Alela „silent" este destul de frecventă printre eskimoși. Marea frecvență a alelelor mutante sugerează că au sau au avut un avantaj selectiv în anumite condiții de dietă alimentară: una din teorii susține că tomatele, cartofii sau alte plante înrudite pot produce uneori un alcaloid toxic în cantități mari, solanină, care este un inhibitor al pseudocolinesterazei plasmatice; altfel, enzima mutantă este mai puțin sensibilă la acțiunea solaninei, iar purtătorii genei mutante sunt mai rezistenți la alcaloidul toxic.

8.2. Tulburări ereditare cu răspuns anormal la medicamente

Mulți geneticieni nu sunt de acord cu includerea tulburărilor cu răspuns alterat la medicamete în sfera farmacogeneticii. Totuși, fiind subiect de importanță medicală și interesând atât genetica cât și farmacologia, poate fi discutat în acest context, considerând că boala clinică este precipitată de administrarea medicamentului.

Deficiența glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei

Deficiența glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei este cel mai comun caracter farmacogenetic. Polimorfismul enzimei glucozo-6-fosfat- dehidrogenaza a fost clarificat prin cercetarea persoanelor bolnave de malarie care dezvoltau hemoliza, ca reacție adversă la tratamentul cu primaquină și pamaquină.

În 1926, primaquina a fost introdusă în tratamentul malariei și s-a dovedit a fi mult mai eficace decât chinina pentru că prin efectul ei profilactic, previne recăderile. Totuși, nu la mult timp după introducerea primaquinei în terapia malariei, au apărut indivizi care prezentau sensibilitate la administrarea medicamentului. În primele zile după administrarea primaquinei apărea un efect brusc al modificării aspectului urinei, care devenea de culoare închisă, brună sau chiar neagră; indivizii dezvoltau icter, numărul hematiilor și concentrația hemoglobinei scădeau treptat. De obicei, pacienții reușeau să se restabilească în urma reacțiilor hemolitice suferite, dar uneori hemoliza era fatală. Cauza sensibilității la primaquină este reprezentată de un defect enzimatic: deficiența enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza. Enzima eritrocitară **glucozo-6-fosfat- dehidrogenaza (G6PD)** este implicată într-o cale minoră a glicolizei eritrocitare, având rol în menținerea concentrației glutationului redus, necesar în stabilitatea eritrocitelor puse în anumite condiții de mediu. Lipsa enzimei din eritrocite face hematia sensibilă la acțiunea unor agenți hemolizanți. Mecanismul clar al inducerii medicamentoase a hemolizei nu este înțeles. Persoanele cu deficiența enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza sunt sensibile nu numai la primaquină dar și la alte medicamente: fenacetin, furadantin, anumite sulfamide, și posibil la aspirină. Ingestia accidentală de naftalen (folosit în gospodărie contra moliilor) sau ingestia de boabe ale unui soi de fasole (Vicia faba) duc la apariția unei hemolize severe la indivizii cu deficiență enzimatică. Din punct de vedere medical cel mai mare risc al deficienței glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza este favismul (anemie hemolitică cauzată de ingestia de Vicia faba; frecvent în aria mediteranee) și icterul neonatal (un sugar poate avea o criză hemolitică în cazul în care poartă scutece păstrate la naftalină).

S-a observat că bărbații sunt mai susceptibili decât femeile la reacțiile hemolitice de acest tip. Această distribuție diferită în funcție de sex sugera un tip de ereditate legată de cromozomul X. Dozajul cantitativ direct al G6PD pe eșantioane populaționale a arătat valori duble la femeile normale comparativ cu bărbații normali (hemizigoți pentru alele de pe cromozomul X). Studiile familiale au confirmat că deficiența enzimei eritrocitare glucozo-6-fosfat- dehidrogenaza este un caracter familial ce se transmite X-linkat recesiv. Locusul care controlează G6PD este pe Xq22 în apropierea locusului deuteranopiei (tulburate de percepție a culorii verzi).

Distribuția geografică a deficienței G6PD este similară cu cea a malariei, ceea ce oferă prilejul unor speculații privitoare la rolul ei protectiv. Suportul acestor speculații este oferit de analiza heterozigoților care, datorită lionizării, prezintă atât eritrocite normale cât și eritrocite deficiente G6PD, acestea fiind mult mai puțin parazitate decât primele. Deficiența G6PD este rară la europeni (populațiile de origine mediteraneană, mai puțin de 1-2/1000), dar afectează 10% din bărbații negri. Observațiile clinice au arătat că deficiența G6PD mediteraneană este mult mai severă decât cea întâlnită printre negrii. Explicația a fost dată de rezultatele investigațiilor biochimice asupra enzimei care au relevat faptul că în forma de deficiență întâlnită la negrii G6PD din leucocite are o activitate normală în timp ce în forma mediteraneeană enzima G6PD este deficientă chiar și în leucocite. Prin metode fine de laborator s-au identificat până acum peste 200 de variante enzimate ale G6PD în populația umană putând fi clasificate:

a) variante cu activitate crescută

b) variante cu activitate aproape normală

c) variante cu activitate moderat redusă

d) variante cu deficiență enzimatică gravă

Toate aceste variante sunt cauzate de mutații diverse ale genei structurale ce controlează G6PD.

Hemoglobinopatii

Hemoglobina Zurich, o hemoglobină mutantă instabilă, a fost inițial descrisă (1962) la membrii unei familii elvețiene: tatăl și fiica au suferit o hemoliză severă după tratamentul cu doze convenționale de sulfonamide. Cauza acestei reacții hemolitice era prezența unui tip anormal de hemoglobină, numită „Zurich", cu o mobilitate electroforeitcă intermediară între tipul de hemoglobină „A" (normal) și „S" (patologic).

Studii structurale au arătat că în lanțul ß, în poziția 63, histidina era înlocuită cu arginina.

Anumiți indivizi cu hemoglobină Zurich nu prezintă reacții hemolitice. Observațiile făcute asupra acestora au relevat că sunt fumători; hemoglobina mutantă Zurich are o afinitate de două ori mai mare pentru monoxidul de carbon decât hemoglobina normală, ceea ce face să fie mai stabilă la fumători, protejându-i împotriva hemolizei.

Manifestări clinice similare sunt așteptate și în cazul altor hemoglobine instabile. Un exemplu este hemoglobina H, tetramer exclusiv ß.

Porfiria variegata

Porfiria este o eroare congenitală de metabolism a hemului; în sinteza hemului participă mai multe enzime, iar în funcție de enzimele deficiente au fost identificate mai multe tipuri de porfirie (tabelul nr. 22). Porfiria variegata este una din cele câteva tipuri de porfirie umană, care se moștenește autozomal dominant. Indivizii afectați prezintă fotosensibilitate și dermatite grave, hiperpigmentoză, hipertrihoză, atacuri acute viscerale, slăbiciune musculară și accese neurologice (halucinații, stare de neliniște, tulburări ale personalității). În fecale apar nivele crescute de protoporfirină și coproporfirin, iar urina conține protobilinogen și acid aminilevulinic. În timpul atacului acut bolnavii pot deceda.

BCU "IOAN SLAVICI" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Defectul enzimatic privește protoporfirinogen oxidaza implicată în sinteza hemului. Gena mutantă care determină deficiența este o excepție: de obicei alterările enzimatice sunt de tip recesiv și nu dominant ca în acest caz.

Purtătorii alelei dominante pot trăi fără să prezinte vreun simptom până în momentul în care li se administrează în doze obișnuite barbiturice sau un alt sedativ. În zone ale Africii de Sud unde 1 % din populația albă are porfirie, posibilitatea ca unui bolnav de porfirie să i se exacerbeze boala prin administrarea de barbiturice este o problemă. În Europa și America de Nord porfiria este mult mai puțin frecventă. A fost observată în Finlanda, Suedia, Olanda și Turcia.

Tabelul nr. 22 - Defecte enzimatice în porfiriile ereditare dominante

Afecțiunea	Defectul enzimatic
Porfiria acută intermediară	Porfibilinogen dezaminaza
Porfiria variegata	Protoporfirinogen oxidaza
Coproporfiria ereditară	Coproporfirinogen oxidaza
Porfiria cutanată tardivă	Uroporfirinogen decarboxilaza
Protoporfiria	Ferochelataza

8.3. HLA și reacțiile adverse

Multe din reacțiile adverse la medicamente se datorează unei hipersensibilități, având o bază alergică. Apariția lor nu poate fi totdeauna prevăzută. Concordanța reacției adverse la gemenii monozigoți sugerează o posibilă implicare a factorilor genetici. Pentru identificarea predispoziției la reacții adverse la medicamente s-a propus analizarea sistemului HLA. Argumentele care stau la baza acestei sugestii:

– 14 din cei 15 pacienți care au dezvoltat proteinurie după terapia cu auriotiomalat pentru artrita reumatoidă, prezentau tipul HLA DRW3: acest tip are o frecvență de numai 8% în populațiile europene.

– 75% din pacienții cu lupus sistemic eritematos indus de hidralazină, prezentau antigenul HLA DRw4, antigen care apare cu o frecvență de numai 25% printre europeni.

8.4. Farmacogenetică și ecogenetica

Conceptul de ecogenetică a fost propus de Brewer abia în 1971. Acest concept este mai cuprinzător decât cel de farmacogenetică, apărând ca o extensie a celui din urmă. Într-adevăr, medicamentele sunt doar o mică parte din agenții chimici ambientali cu care omul vine în contact. Diverși agenți potențiali toxici sunt prezenți în mediul ambiant și pot pricinui neplăceri persoanelor predispuse genetic. Ecogenetica extinde conceptul central al variabilității determinată genetic și la alți agenți ambientali (fizici, infecțioși). Ecogenetica umană este știința care studiază răspunsurile variate ale indivizilor la agenții de mediu, încercând să explice:

– motivul pentru care numai anumite persoane dintre cele expuse manifestă tulburări;

– cum indivizii se deosebesc prin capacitatea lor de adaptare la mediu.

Unii autori vorbesc chiar de tulburări umane ecogenetice pe care le definesc ca modificări ce apar din interacțiunea unui factor ambiental obișnuit cu o predispoziție genetică specifică bolii. De exemplu, fumul de țigară cauzează afecțiuni pulmonare în deficiența enzimei alfa1–antitripsina.

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Ipoteza de lucru a ecogeneticii pleacă de la ideea că, compoziția chimică internă a unui individ determină deseori reacția la agenții ambientali, în special în situațiile în care este deja cunoscut că diverși indivizi reacționează într-un mod diferit la acel agent particular. În acord cu rezultatele farmacogeneticii, anumite reacții ecogenetice s-ar datora prezenței de gene mutante rare ce vor cauza un răspuns anormal sau o reacție idiosincratică (aversiune puternică față de unele alimente, parfumuri, medicamente etc.). În alte cazuri, reacția variabilă ar putea fi mediată de un sistem polimorfic și un procent semnificativ din populație (2-50%) va răspunde într-un mod diferit. În majoritatea cazurilor reacțiile ecogenetice implică multe gene și induc răspunsuri neobișnuite numai la acei indivizi la care structura genetică este plasată la una din extremitățile curbei de distribuție unimodală.

Tabelul nr. 23 - Variabilitatea genetică a susceptibilității la agenții ambientali

(după A.H. Emery, 1992)

Agent de mediu	Susceptibilitatea genetică	Tulburarea
radiații UV	piele slab pigmentată	cancer de piele
Alimente		
- grăsimi	hipercolesterolemia	ateroscleroză
- Vicia faba	deficiența G6PD	favism
- gluten	sensibilitate la gluten	boala celiacă
- sare	pompa Na-K defectivă	hipertensiune
- lapte	deficiența lactazei	intoleranța la lactoză
- alcool	ADH atipică	alcoolism
- oxalați	hiperoxaluria	calculi renali
- alimente bogate în fier	hemocromatoza	acumulare de fier în țesuturi
Inhalanți		
- praf	deficiența alfa1 - antitripsina	emfizem pulmonar
- tutun	indusă de arilhidrocarbur-hidroxilaza	cancer pulmonar
Infecții		
	imunitate deficitară	? diabet zaharat
		? spondilită
Medicamente	(vezi textul 8.1 și 8.2)	

Bibliografie

1. Emery A.E.H., D. Rimoin – Principles and Practice of Medical Genetics, 2nd Ed, 1869-1878, 1992.
2. Evans D.A. – Pharmacogenetics, în Elements of Medical Genetics, 227-238, 1992.
3. Mange A.P., Mange E.J. – Human Genetics, 2nd Ed., 376-379, 1990.
4. Maximilian C., Ioan Doina Maria – Genetică medicală, 96-104, 1986.
5. Nora J.J., Fraser C.F. – Medical Genetics, 4th Ed., 383389, 1994.
6. Vogel F., Motulsky A.G. – Human Genetics, 301-309, 1988.

BCU "CAROL I" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul **9**

Tratamentul tulburărilor ereditare

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tulburările genetice ridică probleme de ordin medical, economic, psihologic, social, moral și etic, pentru că deseori nu există o terapie efectivă, aceasta limitându-se doar la reducerea gravității unor simptome mai evidente. Această limitare se datorează pe de o parte faptului că produșii genelor mutante interferă deseori cu procese metabolice esențiale încă insuficient cunoscute, dar și lipsei de fonduri guvernamentale sau private necesare cercetării tulburărilor ereditare și producerii de medicamente sau tehnologie destinate tratamentului acestora. În principiu toate tulburările condiționate genetic ar putea fi tratate; o terapie eficientă cere însă cunoașterea tuturor cauzelor și efectelor, iar la ora actuală nu toate tulburările genetice sunt pe deplin înțelese. În aceste condiții cel mai eficient tratament este **prevenirea.**

Tabelul nr. 24 – Prevalența tulburărilor genetice (după H. Kisingston, 1990)

TIPUL TULBURĂRII	Prevalența estimată la 1000 de indivizi
Tulburări mendeliene	
- autozomal dominante	2-10
- autozomal recesive	2
- legate de cromozomul X	1-2
Anomalii cromozomiale	6-7
Boli comune cu o componentă genetică mare	1-10
Malformații congenitale	20
TOTAL	38-51

Prevenirea bolilor genetice presupune un ansamblu de acțiuni care urmăresc cunoașterea și evitarea cauzelor care le produc, identificarea purtătorilor asimptomatici, a persoanelor și familiilor cu risc crescut. Din acest motiv s-au dezvoltat programe de screening genetic (examinarea clinică, biochimică, genetică etc. a tuturor indivizilor dintr-o populație cu scopul de a detecta persoanele cu risc genetic crescut). În funcție de natura și frecvența tulburării screening-ul poate implica întreaga populație, grupuri etnice sau familii specifice. În tabelul 25 este prezentat screening-ul în cazul unor tulburări genetice.

Tabelul nr. 25 – Screening-ul în cazul unor tulburări genetice

Tulburarea	Grupul testat	Metoda	Scop
Fenilcetonuria	toți nou-născuții	țesutul Guthrie	dietă alimentară timpurie a homozigoților
Hipotiroidism	toți nou-născuții	nivelul TSH	terapie timpurie cu tiroxină
Sicklemia	toți nou-născuții din anumite regiuni și copiii femeilor heterozigote	electroforeza Hb	Profilaxia și tratamentul timpuriu al complicațiilor
Boala Tay-Sachs	indivizi orginari din evreii Ashkenazi	analiza enzimelor serice	diagnostic prenatal în cazul ambilor părinți heterozigoți

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tulburarea	Grupul testat	Metoda	Scop
Rinichiul polichistic cu debut târziu	rude ale indivizilor afectați	ecografie renală, presiune sanguină, analiza ADN	tratamentul timpuriu al hipertensiunii și insuficienței renale
Adenomatoze endocrine multiple	rudele indivizilor afectați	calcitonina, VMA urinar, analiza ADN	tratamentul precoce al tumorilor endocrine

Există un număr de strategii pentru prevenirea tulburărilor genetice. Unele au în vedere evitarea nașterii unor copii afectați altele își propun evitarea sau limitarea simptomelor produse de o tulburare particulară (Tabelul nr. 26).

Tabelul nr. 26 – Principalele strategii de prevenire a tulburărilor genetice

	Prevenirea prospectivă (în familii încă indemne)	Prevenirea retrospectivă (în familii deja afectate)
Evitarea nașterii unor copii afectați	identificarea purtătorilor sănătoși evitarea căsătoriilor consangvine evitarea procreerii la vârste avansate evitarea terotogeniilor în perioada de sarcină	abținere de la procreere adopțiunea însămânțare artificială
Evitarea apariției simptomelor produse de boală	screening neonatal în masă	diagnostic prenatal urmat de terapie adecvată

În ultimii ani mass-media și literatura medicală au adus tot mai multe date despre tulburările genetice, crescând interesul public pentru acest capitol al patologiei umane. Din acest motiv un număr tot mai mare de indivizi solicită consultație genetică pentru diagnosticul, consecințele și riscul de recurență (riscul de reapariție) al unei tulburări genetice și în speranța corectării defectului genetic. Consultația genetică constă în:

a) stabilirea corectă a diagnosticului (heterogenitatea genetică, fenocopiile, cazurile sporadice sau prezența descendenților concepuți în relații extraconjugale nedeclarate – copii nelegitimi, pot crea mari probleme de diagnostic);

b) estimarea riscului de recurență;

c) comunicarea datelor pacientului și familiei sale și furnizarea de informații detaliate asupra problemelor care derivă din particularitățile tulburării; corectitudinea datelor este extrem de importantă pentru decizia finală a părinților;

d) diagnostic prenatal (tabelul nr. 27);

e) înțelegere și suport moral acordate pacienților.

Tabelul nr. 27 – Tehnici de diagnostic prenatal

Tehnica	Perioada	Tipul de tulburare detectată
Analiza vilozităților coriale	transcervical (săpt. 9-11) transabdominal (săpt. 12-16)	anomalii citogenetice defecte enzimatice defecte monogenice (sonde ADN)
Alfa-fetoproteina maternă	săptămâna 16-19	crescută: defecte de tub neural scăzută: sindrom Down și sindrom Edward

BCU "IOAN SLAVICI" TIRGU-JIU UNIVERSITY

Tehnica	Perioada	Tipul de tulburare detectată
Amniocenteza	săptămâna 16-20	aberații cromozomiale defecte enzimatice defecte de tub neural mutații genice (sonde ADN)
Ecografia	din săptămâna a 16-a	Defecte anatomice: – tub neural/hidrocefal – hidrops fetalis – defecte cardiace – displazi osoase – anomalii craniofaciale – anomalii ale tractului urinar
Fetoscopie/ cordocenteză	săptămâna 16-20	Probe de sânge fetal: – tulburări de coagulare – hemoglobinopati – aberații cromozomiale Biopsie de piele fetală: – epidermoliza buloasă – ihtioza – albinism Biopsie de fical fetal: – defecte ale ciclului ureii Vizualizare fetală: – defecte craniofaciale – defecte genitale – defecte ale extremităților mâinii

În continuare vom prezenta câteva măsuri terapeutice ce au drept scop corectarea defectelor genetice ale persoanelor afectate.

Limitarea substratului prin dietă alimentară – în unele erori înnăscute de metabolism manifestările clinice sunt rezultatul acumulării unor substanțe nemetabolizate. Îndepărtarea substratului împiedică apariția tulburărilor clinice. Terapia dietetică (instituirea unei alimentații sărace în fenilalanină încă din prima lună de viață) în fenilcetonurie rămâne prototipul acestui tip de tratament și asigură evoluția normală a copiilor afectați. Diferite alte boli metabolice pot fi tratate după același principiu (galactozemia, boala urinilor cu miros de sirop de arțar).

Administrarea produsului final deficient – spre deosebire de cazul precedent, uneori organismul poate tolera concentrații mari ale unei substanțe precursoare dar nu este capabil să sintetizeze produsul final. Ca unic exemplu citām aciduria orotică, tulburare autozomal recesivă, rară, caracterizată prin anemie și dezvoltare fizică și mintală întârziată. Acidul orotic este un metabolit intermediar în sinteza pirimidinelor. La persoanele afectate există un blocaj al etapei metabolice ce duce la formarea uridinei din acid orotic. Acumularea acidului orotic nu crează inconveniente dar lipsa uridinei are consecințe asupra sintezei de ARN, ADN și a unor coenzime. Prin administrarea unei doze zilnice de uridină subiecților afectați s-au ameliorat simptomele grave în condițiile inițierii tratamentului în primele luni de viață.

Îndepărtarea substanței în exces – o tulburare autozomal recesivă rară, numită boala lui Wilson, se datorează unei erori înnăscute de metabolism a cuprului, element esențial pentru activitatea unor variate enzime importante. Acumularea anormală de cupru observată în multe din țesuturile bolnavilor afectând în special ficatul și sistemul nervos; în absența tratamentului bolnavul moare după ani de suferință. Depozitele de cupru pot fi îndepărtate dacă se administrează medicamente

(D-penicilamina) care formează complexe cu cuprul determinând eliminarea prin urină. Diagnosticul precoce și tratamentul pot elimina total gravele consecințe ale bolii Wilson.

În mod similar s-a procedat cu hipercolesterolemia familială (medicamente care leagă acizii biliari) și gută.

Administrarea produsului genei absente – diabetul, nanismul hipofizar și hemofilia pot fi tratate relativ bine dacă se administrează insulină, hormon somatotrop uman și respectiv factorul VIII de coagulare a sângelui. În primele două cazuri folosindu-se gene umane clonate și inserate în ADN-urile unor celule neumane crescute în cultură, s-a obținut sinteza insulinei și a hormonului somatotrop. În viitor se dorește același lucru și pentru factorul VIII al coagulării.

Transpalntul de țesuturi și organe – prin care se înlocuiesc țesuturi și organe deficiente genetic. Transplantul de rinichi este util în cazul tulburărilor ce afectează funcționalitatea renală. De exemplu, pacienți afectați de boala Fabry au fost supuși transplantului renal; afecțiunea este condiționată de o genă recesivă legată de cromozomul X și determină absența enzimei alfa-galactozidaza A care consecutiv duce la acumularea celulară a trihexoxil-ceramid, un glicofosfosfingolipid. Simptomatologia include leziuni distrofice cutanate, corneene, tulburări renale, cardiace, crize dureroase la nivelul extremităților. Tratamentul acestei tulburări prin transplant renal este controversat. Pacienții care au fost supuși transplantului au supraviețuit 10 sau chiar mai mulți ani după intervenție.

Transplantul a mai fost aplicat în cazul talasemiilor, hemoglobinopatiilor și bolilor lizozomale (transplant de măduvă osoasă) sau în cazul deficienței enzimei alfa-1 antitripsina (transplant de ficat). Pentru talasemie este posibil și un alt tip de tratament, deja tradițional, prin transfuzii de sânge.

Chirurgie plastică și reparatorie – corectarea defectelor fenotipice prin chirurghie plastică poate ameliora aspectul fizic sau starea de sănătate a indivizilor afectați. În această categorie intră malformații ca polidactilia, sindactilia, buza de iepure, despicătura palatină, piciorul strâmb congenital și luxația congenitală de șold. Tratamentul chirurgical mai poate fi utilizat și în cazul polipozei familiale de colon (extirparea polipilor adenomatoși din colon ce au tendință de malignizare) sau al sferocitozei (splenectomia duce la dispariția semnelor și simptomelor clinice, durata eritrocitelor revine la normal), în aceste circumstanțe având un caracter preventiv.

În funcție de tulburarea genetică mai pot exista și alte tipuri de tratamente: inducerea enzimatică (argininemia – deficiența de arginină), inducerea unor căi metabolice alternative (defecte în ciclul ureii), terapie medicamentoasă (fibroză chistică) sau terapie preventivă (incompatibilitatea de Rh, deficiența G6PD, porfiria).

În **anomaliile dentare** există variate modalități de tratament terapeutic și profilactic aplicate în funcție de tipul defectului dentar, cauza care l-a produs sau momentul în care a fost diagnosticat. Astfel, tratamentul erupțiilor întârziate este orientat spre îndepărtarea barierelor fizice ce interferă cu erupția costând în intervenții chirurgicale și/sau corecții ortodontice. Tratamentul anomaliilor morfologice (defecte de număr, formă și mărime) se realizează chirurgical și/sau prin reconstrucția coronară a dintelui malformat: Anomaliile structurale (defecte de formare a smalțului/dentinei/cementului) sunt tratate prin restaurări funcționale și fizionomice în cazul smalțului defectuos (constând în demineralizare și refacere coronară cu materiale speciale) sau restaurări protetice și fizionomice în defectele de formare a dentinei. Cariile dentare beneficiază de un tratament preventiv orientat spre o igienă orală strictă, o terapie sistemică cu flour și o dietă alimentară ce exclude hidrocarbonatele.

Terapia genetică – cercetătorii ca și pacienții așteaptă cu încredere ziua în care va fi posibilă corectarea efectelor alelelor anormale prin inserarea în genom a alelelor normale. Terapia genică își propune să trateze o tulburare genetică prin transferul unei singure gene și nu al unui întreg genom

(cazul transplantului de țesut sau organ). Terapia genică somatică presupune inserarea unei secvențe noi de ADN în celulele unui țesut la individului afectat (de exemplu, măduva osoasă). Corecția realizată la nivel de celulă somatică nu se va transmite însă la descendenți. Transferul de gene normale poate fi realizat și în celule germinale dar este riscant din cauza unor eventuale efecte negative datorate interacțiunii cu alte gene în generațiile viitoare. Transferul de gene se poate realiza astfel: de la un individ bolnav se recoltează celule din țesutul afectat și sunt menținute pe un mediu de cultură; apoi, sunt infectate cu un retrovirus ce are inserată gena normală, după care celulele vor fi readuse în țesutul pacientului respectiv.

Terapia genică este utilă în cazul defectelor care interesează o singură genă, dar ce poate face terapia genică în cazul defectelor cromozomiale (sindrom Down) sau al tulburărilor poligenice (spina bifida sau schizofrenia)? Probabil că în viitor dezvoltarea tehnicilor de manipulare directă a genomului și rezultatele cercetărilor la nivel molecular al tulburărilor genetice vor rezolva și aceste probleme. Speranța există!

Bibliografie

1. Emery A.E.H. – Elements of Medical Genetics, p.311-313, Churchill Livingstone, 1992
2. Kumar P.J., Clarck M.L. – Clinical Medicine, p.117-119, Bailliere Tindall, 1990
3. Mange A.P., Mange E.J. – Genetics: Human Aspects, 2nd Ed., p.599-603, Sinauer Associates, 1990
4. Maximilian C. – Genetica umană, p.303, Ed. Științifică și Enciclopedică, 1996
5. Mollica F. – Genetica medica, p.513-518, Editoriale Grasso, 1989
6. Nora J.J., Fraser F.C. – Medical Genetics, 4th Ed., p.406-418, Lea&Febiger, 1994
7. Souhami R.L., Moxham J. - Textbook of Medicine, p.96-97, Churchill Livingstone, 1990
8. Emery A.E.H., Rémoin D.L. - Principles of Medical Genetics, 2nd Ed., p.765-784, Churchill Livingstone, 1990

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Întrebări recapitulative

• Unele întrebări sunt simple, altele mai dificile. O pregătire suficientă necesită răspunsuri exacte la 80% din întrebări în timp de 60 de minute.

Completați corect spațiile libere:

1.Secvențele de ADN eucariot care renaturează rapid sunt secvențe.....

2.Particula nucleoproteică care constituie unitatea de bază a cromatinei se numește.....

3.În cromatină porțiunile de ADN care nu aparțin nucleosomului sunt.....la digestia cu nucleaze, în timp ce porțiunile nucleosomice sunt.....

4.Octamerul histonic al nucleosomului are următoarea compoziție:.....

5.Procesul de sinteză al ARN se numește ..... pentru că molecula ARN reproduce în formă.....secvența de baze a .....a ADN.

6.Catena de ARN în cursul sintezei crește în direcția .....

7.Premiza indispensabilă pentru realizarea diviziunii celulare este .....materialului genetic.

8.Duplicarea materialului genetic trebuie să asigure ..... perfectă a informației, deci trebuie să fie capabil să reproducă exact .....

9.În experimentul lui Meselson și Stahl marcarea cu ^{15}N are scopul de a facilita .....catenelor ..... crescându-le ..... moleculară.

10.Ciclul celular al celulei somatice este format din succesiunea a două faze: prima se numește ..... iar a doua .....

Întrebări cu un singur răspuns corect: a, b, c sau d.

11.Benzile G sunt benzi cromozomiale
- a obținute prin colorarea cu acridin-orange
- b obținute prin colorare cu Giemsa
- c caracteristice cromozomilor din grupa G
- d nici una din aceste trei variante.

12.Gena pentru sinteza lanțului beta al globinei umane este localizată pe cromozomul:
- a 1
- b 6
- c 11
- d 16

13.O femeie care are luxație congenitală de șold se căsătorește și este însărcinată. Care este probabilitatea ca descendenții ei să moștenească aceeași malformație:
- a 5%
- b 10%
- c 20%
- d 50%

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

14.Diakineza este:
a o tulburare a musculaturii scheletice
b o fază a diviziunii meiotice
c o fază a profazei mitotice
d o afecțiune mitocondrială
15.Bolile X-linkate dominante
a afectează preferențial sexul masculin
b afectează preferențial sexul feminin
c afectează în mod egal ambele sexe
d nu afectează nici unul din sexe pentru că nu se transmit ereditar
16.Ipoteza Lyon se referă la:
a cromozomul 21
b cromozomul X
c cromozomul Y
d cauzele genetice ale cancerului uman
17.Unul din următorii termeni nu se referă la dermatoglife:
a buclă
b arc
c triradiu
d hipotelorism
18.Înălțimea este un caracter:
a autozomal dominant
b autozomal recesiv
c legat de sex
d multifactorial
19.Exonii sunt:
a factori de creștere celulară
b glucide cu 6 atomi de carbon
c secvențe de ADN non-codificatoare
d secvențe de ADN codificatoare
20.Epistazia este:
a interacțiune între gene
b hemoragie nazală
c diateză hemoragică
d deleție genică
21.Un bărbat afectat de atrofia optică Leber are o fiică sănătoasă. Care este riscul de îmbolnăvire pentru descendenții de sex masculin ai acestei femei?
a 0
b 25%
c 50%
d 100%
22.Cum apar pseudogenele?
a prin epistazie
b prin pseudoereditate
c prin duplicarea unor gene originale, fiind ulterior inactivate prin mutație
d prin duplicarea unui ovul activat de un spermatozoid

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

23.Cum definiți sex-linkajul ?

a modelul de transmitere al genelor plasate pe cromozomii sexului X și Y

b cromozomii omologi ale căror gene diferă în funcție de sex

c procesul prin care gonozomii își transferă informația genetică mitocondriei

d procesul de lionizare

24.Ereditatea extranucleară umană este:

a rata de acumulare a mutațiilor cloroplastice ale unei gene particulare

b transmiterea genelor mitocondriale la descendenți pe linie uniparentală

c apariția unor caractere familiale condiționate de mediu

d manifestarea fenotipică a unei gene recesivă în formă heterozigotă

25.Heterozomii umani X și Y pot fi identificați:

a prin mărimea, forma și modelul de bandare diferit, ușor de recunoscut citogenetic

b în timpul mitozei pentru că au modele de bandare identice

c în timpul meiozei pentru că au gene autozomale ce se recunosc prin bandarea C

d în timpul meizei primare feminine pentru că formează un bivalent complet

26.Ce este un individ hemizigot din punct de vedere genetic ?

a individul care are doar un set haploid de cromozomi în celula somatică

b individ diploid care pe un locus dat are o singură genă și nu două

c organismul feminin pentru că are un singur cromozom X activ în celula somatică

d organismul masculin pentru că au cromozomul Y inactivat conform ipotezei Lyon

27.Ce este ereditatea holandrică ?

a transmiterea caracterelor pe linie maternă

b transmiterea caracterelor condiționate de gene situate pe cromozomul Y

c exprimarea diferită a genelor în funcție de sex

d ereditate hologină

28.Ce este sex-influențarea ?

a cazul în care ambele sexe prezintă genele autozomale în genotip, dar le exprimă fenotipic cu frecvențe diferite

b cazul în care ambele sexe prezintă genele autozomale în genotip, dar le exprimă fenotipic numai un singur sex

c raportul natural între sexe sau sex ratio

d ereditate determinată de cromozomii sexului

29.Caracterele cu distribuție continuă sunt:

a totalitatea efectelor fenotipice ale unei singure gene

b caractere care variază de la un fenotip extrem la altul fără întrerupere

c efectul unei gene dependent de poziția ei pe cromozom

d modificare somatică indusă de factorii ambientali și netransmisibilă

30.Ce este fenotipul ?

a rezultatul vizibil al interacțiunii ereditate-mediu

b populație cu caractere morfologice distincte

c capacitatea unui organism de a supraviețui și reproduce

d sistem de gene structurale inactive genetic

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Întrebări la care litera de răspuns desemnează propoziții:

a adevărate

b false

31.Persoanele înrudite cu probandul au o susceptibilitate la boală mai mare față de indivizii din populația generală.

a adevărat

b fals

32.Dentinogeneza imperfectă este o afecțiune ce se transmite X- linkat.

a adevătat

b fals

33.Amelogeneza imperfectă este o afecțiune multifactorială.

a adevărat

b fals

34.Disomia uniparentală reprezintă prezența a doi cromozomi într- o pereche moșteniți numai de la unul din părinți, fără cromozom omolog de la celălalt părinte.

a adevărat

b fals

35.Telomerele sunt localizate totdeauna în vecinătatea centromerului.

a adevărat

b fals

36.Segregarea reprezintă separarea și migrarea în gameți diferiți a genelor alele în timpul meiozei.

a adevărat

b fals

37.Caracterul familial este acel caracter care apare cu frecvență mai mare în populația generală decât printre rudele probandului.

a adevărat

b fals

38.Purtătorul este individul care poartă gena dar nu o exprimă fenotipic.

a adevărat

b fals

39.Anticipația este un termen folosit pentru a descrie tendința anumitor boli ereditare de a debuta la vârste mai timpurii și de a se exprima mai sever în succesiunea generațiilor.

a adevărat

b fals

40.Mutațiile care se moștenesc după legile mendeliene afectează genele mitocondriale.

a adevărat

b fals

Întrebări la care litera de răspuns corect grupează cifrele după cum urmează:

a – 1, 2, 3; b – 1, 3; c – 2, 4; d – 4; e – 1, 2, 3, 4.

41.Ce este un nucleosom ?

1 unitatea structurală de bază a cromozomului eucariot

2 structură constantă și permanentă a fibrei de cromatină

3 structură de bază a eucromatinei și heterocromatinei

4 unitatea structural-funcțională a genei eucariote

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

42.Unde sunt localizate genele alele pe cromozomi ?

1 în loci neomologi dar pe același cromozom fiind sintenice

2 în loci omologi pe cromozomii pereche

3 în loci omologi pe cromatidele surori

4 pe cromozomii pereche, în loci omologi, un locus fiind ocupat de o singură genă alelă din seria alelică în genomul unui individ

43.Indicați corect anomaliile dentare de structură condiționate genetic:

1 amelogeneza imperfectă

2 hipodonția

3 dentinogeneza imperfectă

4 dinți îngemănați

44.Care din următoarele caracteristici nu aparțin moleculei de ADN-uman:

1 respectă regulile lui Chargaff

2 bicatenară, liniară și neramificată

3 structural este reprezentată de forma B-ADN

4 o moleculă corespunde celor 46 de cromozomi umani

45.Unde este stocată informația genetică umană ?

1 în ribozomi

2 în ADN-ul nuclear

3 în ADN-ul ribozomal

4 în ADN-ul mitocondrial

46.Ce relații pot exista între genele alele ?

1 codominanță

2 poligenie

3 semidominanță sau dominanță parțială

4 epistazia

47.Expresivitatea genei se referă la:

1 gradul de exprimare fenotipică a unei gene

2 manifestările clinice ale unei boli în patologia umană

3 la debutul unei boli, care poate fi precoce sau tardiv

4 totalitatea caracterelor fenotipice care asigură purtătorilor un avantaj selectiv

48.Cum definiți penetranța ?

1 gradul de exprimare fenotipică a unui cromozom

2 transmiterea uniparentală a unui caracter multifactorial

3 apariția unei mutații noi în ascendență

4 proporția de indivizi purtători de genă dominantă care exprimă fenotipic caracterul respectiv

49.Care din următoarele boli genetice debutează la o vârstă adultă ?

1 hemofilia A

2 retiniblastomul

3 neurofibromatoza

4 corea Huntington

50.Ce formă structurală a moleculei de ADN a fost descrisă de Watson și Crick ?

1 forma B levogiră

2 forma A dextrogiră

3 forma Z levogiră

4 forma B dextrogiră

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

51.Indicați corect genele plasate pe cromozomul X uman:
1 gena pentru deficiența glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei
2 gena pentru hemofilia A
3 gena pentru daltonism
4 gena pentru distrofia musculară Duchenne
52.Ce este un proband ?
1 o genă normală ce codifică o proteină implicată în controlul diviziunii celulare
2 prezența într-o celulă a mai multor seturi haploide de cromozomi
3 individ indemn
4 primul membru al unei familii suspectat de un defect genetic pentru care se alcătuiește un arbore genealogic
53.Ce reprezintă SRY ?
1 genă fără un rol bine precizat în celula umană
2 sex region Y
3 regiune sexuală de pe cromozomul 21
4 gena care condiționează masculinizarea individului uman
54.Fenocopia este:
1 anomalie de origine mezologică
2 condiționată genetic
3 fenotip mutant necondiționat genetic
4 fenotip de origine genetică
55.Ce este un mozaic celular ?
1 existența a două sau mai multe populații celulare derivate din zigoți diferiți
2 existența a două sau mai multe linii celulare derivate dintr- un singur zigot
3 linii celulare care nu respectă tipul de transmitere mendelian
4 linii celulare care diferă prin genotipul sau cariotipul lor și există la același individ
56.Heteroplasmia este:
1 individul care produce două tipuri diferite de gameți
2 individul ce prezintă două alele diferite
3 rudele probandului pe linie directă
4 amestecul de mitocondrii normale și mutante în celule unui individ afectat
57.Polidactilia este:
1 o malformație umană care apare în lipsa unei baze genetice
2 o malformație umană ce presupune prezența unuia sau mai multor degete suplimentare la mână sau la picior
3 malformație umană condiționată genetic
4 o malformație a mâinii ce presupune fuzionarea indexului cu a mediusului
58.Ce reprezintă studiile familiale ?
1 metodă de investigare în genetica umană
2 urmărirea unui caracter în cadrul unei familii în succesiunea mai multor generații
3 ancheta familială prin care se examinează toți membrii unei familii pe linie directă și colaterală
4 căsătorii consangvine

BCU "ȘTIINȚA CENTRALĂ UNIVERSITY LIBRARY

59. Indicați corect ce caracteristici nu corespund cromatinei:

1 are aspect fibrilar

2 este vizibilă în nucleii interfazici

3 se poate împacheta în timpul diviziunii celulare

4 este alcătuită exclusiv din proteine histonice

60. Denaturarea este:

1 procesul de convertire al informației genetice într-o secvență de aminoacizi

2 trecerea de la structura bicatenară la cea monocatenară a moleculei de ADN

3 trecerea de la structura monocatenară la cea bicatenară a moleculei de ADN

4 procesul de separare al catenelor dublului helix ADN

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Răspunsuri

1.înalt repetitive
2.nucleosom
3.sensibile-rezistente
4.(H2A)2, (H2B)2, (H3)2, (H4)2
5.transcripție-complementară-catena sens
6.5' – 3'
7.duplicarea
8.conservarea-secvența de baze
9.recunoașterea-parentale-masa
10.interfază-mitoză
11.b
12.c
13.b
14.b
15.b
16.b
17.d
18.d
19.d
20.a
21.a
22.c
23.a
24.b
25.a
26.b
27.b
28.a
29.b
30.a
31.a
32.b
33.c
34.a
35.b
36.a
37.b
38.a
39.a
40.b
41.a
42.c
43.b
44.d
45.c
46.b
47.a
48.d
49.d
50.d
51.e
52.d
53.c
54.b
55.c
56.d
57.a
58.a
59.d
60.c

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ANEXE

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ANEXA nr. 1 – Tipuri de amelogenesis imperfecta

Amelogenesis imperfecta	Trăsături clinice	Caracteristici radiografice	Caracteristici histologice	Etiologie
Tipul hipocalcificat (hipomineralizat)				
tipul I	smalțul dinților nou erupți are grosime normală, dar este moale și de culoare galben-brună; există tendința de a se pierde curând după erupție; frecvent erupția este întârziată; toți dinții sunt afectați.	nu există contrast între smalț și dentină; coroana are un aspect ciuruit.	smalțul de grosime normală; matricea samalțului se păstrează după decalcifiere.	Autozomal dominant
tipul II	asemănător tipului I, dar mult mai sever	asemănător tipului I, dar mult mai sever	asemănător tipului I, dar mult mai sever	Autozomal recesiv
Tipul hipomatur				
tipul tipic	bărbații afectați au smalțul dentiției primare alb-sticlos, iar al dentiției permanente pestriț galben-alb; femeile au o alternanță de benzi verticale de smalț alb-opac și smalț normal translucid.	bărbații afectați au smalțul și dentina de aceiași radiodensitate; modelul bandat al femeilor nu este evident.	partea externă a smalțului este afectată; cuticula smalțului poate lipsi sau poate fi plină de resturi pigmentate sau material eozinofilic.	X-linkat recesiv
tipul pigmentat	smalțul este lăptos spre strălucitor, pestriț cenușiu-brun ce poate deveni mai colorat în timp; grosimea smalțului este normală, smalțul se desprinde de dentină; se admite proba sub presiune.	smalțul este mai puțin radiodens decât normalul și contrastează foarte slab cu dentina.	între joncțiunea dentină-smalț suprafața smalțului apare un centru pigmentat brun; lacune în zona cuticulă-smalț; liniile de creștere sunt absente sau exagerate; liniile Retzius sunt absente și indistincte	Autozomal recesiv

BCU "IOAN SLAVICI" TIMIȘOARA LIBRARY

Amelogenesis imperfecta	Trăsături clinice	Caracteristici radiografice	Caracteristici histologice	Etiologie
tipul taurodont	smalț hipoplastic-hipocalcificat, taurodontism.	smalț subțire cu contrast normal față de dentină. Dacă smaltul este gros, densitatea lui este similară dentinei, taurodontism; zone radiotransparente în os.	camera pulpară lărgită atât la dinții frontali cât și la cei laterali; corn pulpar înalt; alte anomalii.	Autozomal dominant poate fi mai puțin severă ca exprimare în sindromul tricho-dento-osos.
tipul „acoperit de zăpadă“	pete albe opace sau zone terminate abrupt la joncțiunea cu smaltul normal.		defect de suprafață al smaltului implicând cristale dezorientate în cadrul cuticulei dintelui.	X-linkat recesiv, dar și forme autozomal dominante
Tipul hipoplastic				
tipul agenezic	dinți gălbui-bruni; suprafață rugoasă granulară; dinții nu au puncte de contact, fiind spațiați.	absența smaltului; mulți dinți permanenți suferă o resorbție parțială.	joncțiunea dentină-smalț este plată, cu dentină normală, exceptând dinții resorbiți.	Autozomal recesiv
tipul local	șiruri orizontale de gropițe sau depresiuni liniare, cele mai proeminente pe suprafața bucală a coroanelor unor dinți; poate afecta ambele dentiții.		smaltul defect arată schimbări combinate hipoplastice-hipomature.	Autozomal dominant
tipul local	similar cu cel descris anterior dar mult mai sever ca exprimare, fiind afectați aproape toți dinții ambelor dentiții.			Autozomal recesiv
tipul ciuruit	gropițe distribuite pe toată suprafața smaltului; smalț de grosime și culoare normală; gropițele se colorează în timp.		liniile de creștere ale lui Retzius încovoiate în jos sub vârful gropițelor	Autozomal dominant

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Amelogenesis imperfecta	Trăsături clinice	Caracteristici radiografice	Caracteristici histologice	Etiologie
tipul rugos	smalț dur cu suprafață aspră granulară, albă spre alb-gălbuie în erupție; grosimea este de 1/4–1/8 din normal.	smalțul subțire contrastează bine cu dentina.	absența smalțului cu structură definită; în smalțul mai gros fasciculele de prisme au direcții variate.	Autozomal dominant
neted tipul I	smalț subțire, lucios dar dur; este alb opac spre brun translucid.	smalțul pare absent sau apare cu contur îngust radiodens.	fascicule de prisme scurte; prismele au teci groase proeminente; o parte din smalț este acoperit de un strat orizontal, calcificat.	Autozomal dominant
neted tipul II	la bărbați, smalțul este neted, strălucitor, subțire și galben-brun; la femei, alternează benzi verticale de smalț normal și hipoplazic.	la bărbați, conturul subțire al smalțului contrastează bine cu dentina; la femei sunt evidente benzile verticale pe dinții anteriori.	la bărbați, smalțul este redus ca grosime cu 1/4–1/8 din normal; benzile transversale sunt puțin vizibile.	X-linkat dominant

BCU IAȘI - CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ANEXA nr. 2 – Defecte ale smalțului asociate cu alte anomalii dentare

Tulburarea	Trăsături generale	Caracteristici dentare	Etiologie
Sindromul amelocerebrohipohidrotic	spasm muscular, retardare mintală progresivă, hipohidroză	smalț hipoplazic	? X-linkat sau autozomal recesiv
Sindromul ameloonicohipohidrotic	distrofia unghiei, hiperkeratoza subunghială, dermatita seboreică, hipofuncția gladelor sudoripare cu piele aspră și uscată.	smalț hipocalcificat-hipomatur; alb opac până la galben brun; în timp apar zone colorate în negru	Autozomal dominant
Epidermoliza buloasă distrofică	leziuni buloase, implicarea mucoaselor, mutilări ale mâinilor	smalț cu depresiuni	Autozomal recesiv
Sindromul Morquio	nanism sever, gât scurt, piept în carenă, alte anomalii scheletice; deficiența enzimei condroitin-6-sulfat N-acetil-glucozamin-4-sulfat sulfataza	smalț hipoplastic	Autozomal recesiv
Displazia oculodentoosoasă	microftalmie, anomalii ale irisului, nas subțire, alare hipoplazice, sindactilia și camptodactilia degetelor 4 și 5	smalț hipoplastic cu depresiuni, colorat gălbui	Autozomal dominant
Sindromul otodental	pierderea sensibilității acustice	dinți mari, cei posteriori de formă globuloasă	Autozomal dominant
Pseudo-hipoparatiroidismul	statură mică, obezitate, deficiență mintală, față rotundă, cataractă, metacarpiene scurte	bărbații au smalț subțire cu depresiuni mici; femeile au smalț de grosime normală cu depresiuni largi	X- linkat dominant sau autozomal dominant sex- influențat; etiologie heterogenă
Sindromul tricodento-osos (Robinson-Miller)	păr creț, hiperdensitate osoasă	smalț hipoplastic-hipocalcificat; taurodontism întâlnit atât la dinții anteriori cât și posteriori	Autozomal dominant

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tulburarea	Trăsături generale	Caracteristici dentare	Etiologie
Scleroza tuberoasă	deficiență mintală, angiofibrom al feței, macule hipopigmentate, alte anomalii	smalț cu fosete tipice	Autozomal dominant
Rahitismul vitamino-D-dependent	rahitism hipocalcic-hipofosfatemic, disfuncție renală tubulară	hipoplazia smalțului, camere pulpare largi	Autozomal recesiv

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Anexa nr. 3 – Defecte ereditare ale dentinei

Defectul	Trăsături clinice	Caracteristici radiologice	Caracteristici histologice	Etiologie
Displazia dentinei				
tipul radicular	alinierea greșită a dinților, dar mărimea, forma și culoarea sunt normale	rădăcini scurte cu constricții apicale, obliterarea canalelor pulpare și radiculare	mase extinse de dentină tubulară calcificată, osteodentine atipice și denticule reale	Autozomal dominant
tipul coronar	dentiția primară de culoarea ambrei, cea permanentă colorată normal	camerele pulpare ale dentiției primare obliterate; dinții permanenți au calculi pulpari; camera pulpară a premolarilor permanenți are formă de ciuline	dentină atubulară în partea radiculară a dentiției deciduale; zone cu neregularități de aranjare a tubulilor dentinei; dinții permanenți au formațiuni denticulare	Autozomal dominant
Displazia fibroasă a dentinei	dinți de culoare, formă și mărime normală	zone mici de radio-transparență în camerele pulpare și canalele radiculare	benzi de predentină sunt intersperse cu lacune	Autozomal dominant
Odontodisplazia	severitatea defectului dentinei determină culoarea dinților afectați; susceptilbilitate la carii; dinții afectați deseori nu erup sau erup târziu	canale pulpare largi, smalț subțire, rădăcini scurte	zone mari de dentină inter-globulară, denticule; smalț hipoplastic-hipocalcificat	incert
Sindromul dentinei opalescente	dinți translucizi de culoarea ambrei	obliterări pulpare, rădăcini scurte	dentină dezorganizată	Autozomal dominant
Dinți în formă de scoică	dinți translucizi de culoarea ambrei, coroane în formă de clopot	aspect de dinte-scoică	—	Autozomal dominant

BCU IAȘI – CENTRUL UNIVERSITAR LIBRARY

ANEXA nr. 4 – Defecte ale dentinei asociate altor anomalii ereditare

Defectul	Trăsături generale	Caracteristici dentare	Etiologie
Sindromul displaziei atipice a dentinei	aspect facial caracteristic	displazie atipică a dentinei cu obliterarea completă a camerelor pulpare și canalelor radiculare observate pe radiografii	Autozomal dominant
Osteogenesis imperfecta	fragilitate osoasă (toate tipurile), sclere albastre (tipul I), surditate (tipul I), dentinogenesis imperfecta (tipul I, IV și uneori III), deformări scheletice (tipul III și IV), creștere întârziată (tipul I, III și IV), oase „zdrobite" și moarte perinatală (tipul II)	dentinogenesis imperfecta (trăsături similare cu sindromul dentinei opalescente – vezi anexa 3)	etiologic heterogen: tipul I și IV autozomal dominant; tipul III autozomal recesiv
Rahitismul vitamino-D-dependent	hipofosfatemie, statură mică, deformări rahitice	camere pulpare largi; defecte tubulare ale dentinei în regiunea canalelor pulpare	X-linkat dominant

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Anexa nr. 5 – Sindroame ereditare cu anomalii dentare

Sindromul	Principalele simptome	Mod de transmitere
Amelo-onico-hipohidrotic	onicoliză și hiperkeratoză subunghială hipohidroză **anomalii dentare:** smalț hipocalcificat-hipoplazic	Autozomal dominant McKusick 104570
Berlin	leucomelanoderm hipotrihoză retard mintal anomalii dentare: hipodonție, erupție întârziată	Autozomal recesiv McKusick 246500
Cherubism **(displazia fibroasă familială)**	dismorfie facială tipică: „tumefierea" și deformarea regiunilor submandibulare hipertelorism, afectarea planșeului orbitelor determină împingerea craniană a globilor oculari la care se asociază aspectul de „înger" al obrajilor, privire „cerească" (în sus către cer) **anomalii dentare:** poziții vicioase în dentiția deciduală și hipodonție în cea permanentă	Autozomal dominant cu penetranță completă la bărbați și incompletă la femei; expresivitate variabilă McKusick 118400
Cohen	hipotonie și slăbiciune musculară obezitate cu debut în a doua copilărie fante palpebrale antimongoloide microcefalie și retard mintal **anomalii dentare:** incisivii mediali proeminenți cu gură permanent deschisă	probabil autozomal recesiv McKusick 216550
Christ-Siemens-Touraine **(displazia ectodermică anhidrotică)**	anomalii ale sistemului pilifer – grade diferite de hipotrihoză absența glandelor sudoripare și a sudorației lipsa toleranței la cald, crize de hipertermie, convulsii febrile anomalii craniofaciale: frunte proeminentă, nas în șa, hipoplazie maxilară, hiperpigmentarea regiunilor palpebrale și periorale unii bolnavi prezintă eczeme tipice, alții retard mintal **anomalii dentare:** erupție întîrziată, hipoonție, dinți conici	Legat de cromozomul X recesiv, bărbații sunt mai frecvent afectați dar și femeile heterozigote McKusick 305100
Disostoza craniofacială **(Crouzon)**	craniostenoză, craniu turiform orbite fără profunzime, exoftalmie, strabism divegent, hipertelorism, atrofia nervului optic tulburări ale auzului **anomalii dentare:** poziție, hipodonție, erupție tardivă, defecte ale smaltului	Autozomal dominant cu penetranță mare și expresivitate variabilă; 1/3 din cazuri sunt mutații noi McKusick 123500

BCU IAȘI "NICOLAE IORGA" UNIVERSITY LIBRARY

Sindromul	Principalele simptome	Mod de transmitere
„EEC“ (Electrodactily, Ectodermal, dysplasia, Cleft lip)	ectrodactilie displazie ectodermică; keratite grave labiopalatoschizis **anomalii dentare**: hipodonție și defecte de formare a smaltului	Autozomal dominant McKusick 129900
Ehlers – Danlos 1	prematuritate prin ruperea precoce a membranelor pielea este hiperextensibilă și fragilă, după lezare pare boțită iar după vindecare cicatricele capătă aspect de „foiță de țigară“, hiperpigmentare și noduli moluscoizi pseudotumorali; vene varicoase hipermobilitate articulară **anomalii dentare**: formă, dimensiune și structură (defecte de formare a smaltului)	Autozomal dominant distribuție egală pe sexe expresivitate severă McKusick 130000
Ellis-Van-Creveld (displazia condroectodermală)	nanism micromelic, torace îngust și carenat polidactilie postaxială (pe partea degetului mic) bilaterală, unghiii hipoplazice cardiopatie congenitală **anomalii dentare**: prezența dinților la naștere, dinți hipoplazici cu erupție întârziată, defecte de poziție	Autozomal recesiv McKusick 225500
Epilepsie – dinți galbeni	spasticitate musculară deteriorare mintală progresivă anomalii dentare: defecte de mineralizare a smaltului	Autozomal recesiv McKusick 226750
Gardner	polipoza colonului cu debut în al doilea deceniu de viață cu evoluție spre carcinom polipi adenomatoși prezenți uneori și în intestin sau stomac osteoame ale oaselor faciale, chisturi ale feței și scalpului **anomalii dentare**: erupție întârziată, dinți supranumerari, defecte ale cementului	Autozomal dominant penetranță 80% mutație în locusul 5q21–q22 McKusick 175300
Gorlin	disostoză craniofacială hipertrihoză anomalii oculare anomalii dentare: hipodonție	Autozomal recesiv McKusick 233500
Gorlin – Sedano (brahidactilie – tipul E)	brahimetacarpie și brahimetatarsie, numărul degetelor este variabil statură mică **anomalii dentare**: criptodonție	Autozomal dominant McKusick 113300
Hadju – Cheney (artrodentoosteodisplazia)	facies particular: sprâncene groase, hipoplazie mandibulară și maxilară, filtru lat, buze subțiri cu gură mare persistența suturilor și a fontanelelor deschise statură mică, hiperlaxitate articulară, tendință la fracturi radiologic: osteoliză; dolicocefalie cu occiput proeminent **anomalii dentare**: căderea precoce a dinților	Autozomal dominant McKusick 102500

BCU TRANSILVANIA UNIVERSITY LIBRARY

Sindromul	Principalele simptome	Mod de transmitere
Hallermann – Streiff	disostoză craniofacială: brahicefalie, bose frontale proeminente facies de pasăre cu nas îngust în formă de cioc, microftalmie, sclere albastre, cataractă, gură mică, palat înalt, îngust displazie ectodermică: piele atrofică și încrețită, hipotrihoză nanism proporționat îmbătrânire precoce anomalii dentare: dinți prezenți la naștere, hipodonție, defecte ale smaltului	cazuri sporadice (mutații noi ?) rare cazuri familiale McKusick 234100
Hanhart (oroacral sau aglosie-adactilie)	aglosie sau microglosie microretrognație, palatoschizis, microstomie anomalii ale membrelor: absența degetelor, reducerea scheletului mâinilor și picioarelor cu asimetrie dreapta-stânga anomalii dentare: malocluzii	sporadică McKusick 103300
Incontinentia pihmenti (Bloch – Sulzberger)	hiperpigmentație cutanată în special pe trunchi, hipohidroză, hiperkeratroză palmoplantară, strabism, sclere albastre, cataractă convulsii, spasticitate, retard mintal anomalii dentare: erupție întârziată, hipodonție, dinți conici, pigmentarea smaltului	legată de comozomul X McKusick 308300
LADD (LacrimoAuriculoDentoDigital)	aplazia/hipoplazia ductelor lacrimale surditate, urechi în formă de cupă anomalii scheletice ale membrelor superioare anomalii dentare: displazia smaltului în special a incisivilor laterali superiori, dinți mici și conici	Autozomal dominant McKusick 149730
Levin (otodental)	surditate cu debut variabil anomalii dentare: hipodonție, defecte de formare a smaltului, taurodontism	Autozomal dominant McKusick 166750
Lohman (oculodentodigital)	microftalmie, hipertelorism, iris anormal, glaucom sindactilie la mâini și picioare, hipoplazia falangei mijlocii a degetului V, camptodactilie palatoschizis, hipotrihoză anomalii dentare: dinți cu smalț hipoplazic, microdonție, hipodonție	Autozomal dominant McKusick 164200
Martin – Bell (cromozomul X fragil) fraXq27q28	retard mintal moderat sau grav; autism față lungă și rectangulară, frunte înaltă, mandibulă voluminoasă, menton proeminent; palatoschizis; macroorhidism; hiperlaxitate articulară și cutanată anomalii dentare: incisivii superiori lungi și proeminenți	X-linkat recesiv anomalii fenotipice minore la 1/3 din heterozigoți McKusick 309550
Osteogenesis inperfecta (toate tipurile)	fragilitate osoasă cu debut variabil (pre- și postnatal) și fracturi spontane sclere albastre hipoacuzie anomalii dentare: defecte de formare a smaltului	heterogenă Autozomal dominant McK* 166200 Autozomal recesiv McK* 259420

BCU IAȘI - BIBLIOTECA UNIVERSITĂȚII DIGITAL

Sindromul	Principalele simptome	Mod de transmitere
Pachionichia congenitală (Jadashon-Lewandowsky)	keratoză palmoplantară, unghii îngroșate cataractă retard mintal **anomalii dentare:** erupție precoce prin prezența dinților la naștere	Autozomal dominant McKusick 167200
Papillon-Leage (Orofaciodigital I)	Oral: pseudoschisis al buzei superioare, limbă lobulată, fenule hiperplastice Facial: canturi interne plasate lateral, rădăcina nasului lățită, hipoplazia cartilajelor alare Digital: sindactilie, clinodactilie, polidactilie unilaterală, brahidactilie retard mintal, tremurături, hidrocefalie **anomalii dentare:** absența dinților (deseori, incisivii laterali inferiori), supranumerari, malocluzii	X-linkat dominant letală pentru bărbați McKusick 311200
Papillon-Lefevre	hiperkeratoză palmoplantară, deseori prezentă la naștere gingivostomatită severă **anomalii dentare:** periodontite chiar și la dinții deciduali, cu căderea precoce a dinților	Autozomal recesiv McKusick 245000
Pierre Robin	micrognație glosoptoză palatoschizis anomalii dentare: malocluzii	sporadic rare cazuri familiale McKusick 261800
Rieger	displazia irisului, microcornee, galucom distrofie miotonică față lățită, prognatism **anomalii dentare:** hipodonție (absența incisivilor superiori), hipoplazia smalțului, maloculuzii	Autozomal dominant McKusick 180500
Robinson-Miller (triconodentoosos)	păr creț, unghii distrofice densitate osoasă crescută **anomalii dentare:** hipoplazia și hipocalcifierea smalțului, uneori taurodonția dinților posteriori, frecvente carii dentare	Autozomal dominant McKusick 190320
Rutherford	distrofie corneană hipertrofie gingivală **anomalii dentare:** lipsa erupției	Autozomal dominant McKusick 180900
Stoelinga	hipoplazie maxilară, urechi deformate genu valgum **anomalii dentare:** dentiția primară erupe târziu, lipsa erupției dentiției permanente	Autozomal recesiv McKusick 273050

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Sindromul	Principalele simptome	Mod de transmitere
Temtamy-McKusick	mâini și picioare despicate în clește de homar atrezia ductelor lacrimale malformații renale **anomalii dentare:** anodonție	Autozomal dominant McKusick 183500
Unghie-dinte	displazia unghiilor **anomalii dentare:** hipodonție, lipsa incisivilor mandibulari, a celui de-al doilea molar și caninii maxilari	Autozomal dominant McKusick 189500

* McKusick Victor – „Mendelian Inheritance in Man", catalog al fenotipurilor autozomal dominante, recesive şi legate de cromozomul X, The John Hopkins University Press – 1992; Numerele alăturate numelui autorului sunt utilizate în catalog după cum urmează: caractere dominate 100050-194542, caractere recesive 200100-280000, legate de cromozomul X 300010-315000.

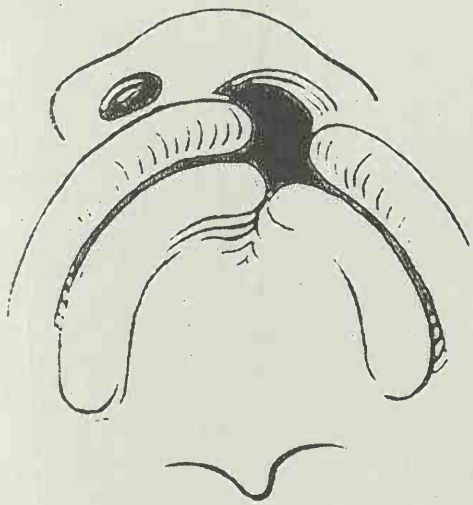
Nota: numărul sindroamelor ereditare cu anomalii dentare este mult mai mare dar spațiul limitat ne-a obligat la o selectare riguroasă cu exemplificarea celor mai cunoscute sindroame mendeliene.

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

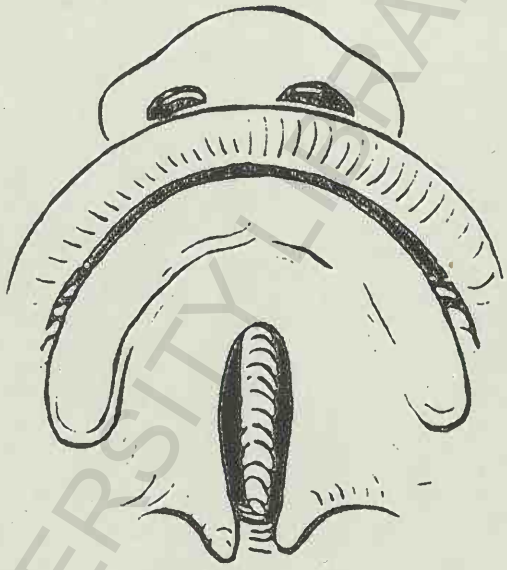
Anexa nr. 6 – Tipuri de despicături labio-palatine umane

1. izolate – malformații de origine multifactorială: labioschisis (a), palatoschisis (b), labio-palatoschisis unilateral (c) și bilateral (d)

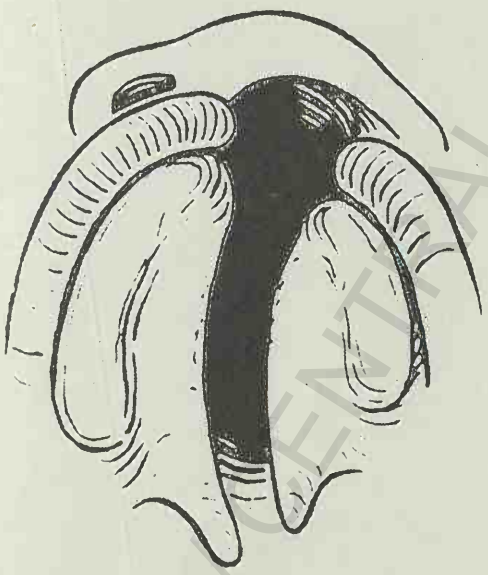
2. asociate unor sindroame plurimalformative: peste 150 sindroame (cromozomiale, monogenice sau ambientale) au despicături orofaciale.



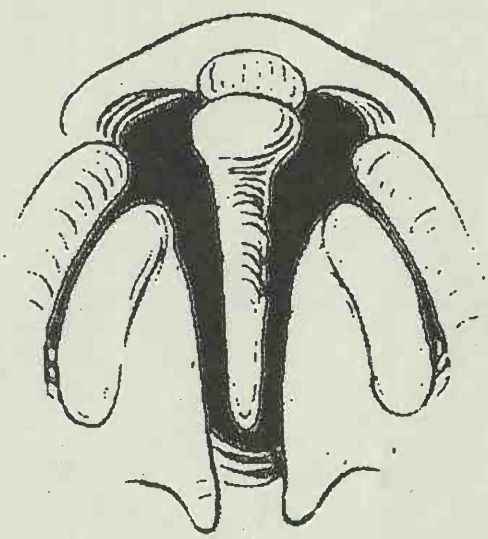
a)



b)



c)



d)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tehnoredactare computerizată **Sigma Team**

Tipar: România AZI S.A.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI // CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

123196

ISBN 973-9161-36-7

Lei 10.000